

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000年12月14日 (14.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/75103 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07C 235/60, 323/60, 323/62, A61K 31/195, A61P 3/06, 9/10, 43/00 // C07D 263/26

バーサイドメゾン201 Saitama (JP). 井出智弘 (IDE, Tomohiro) [JP/JP]; 〒306-0023 茨城県古河市本町1-2-1 ライオンズマンション407 Ibaraki (JP). 村上浩二 (MURAKAMI, Koji) [JP/JP]; 〒329-0025 栃木県小山市間々田356-1 Tochigi (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/03707

(22) 国際出願日: 2000年6月8日 (08.06.2000)

(74) 代理人: 弁理士 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi); 〒102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番2号 九段ビル7階 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/162235 1999年6月9日 (09.06.1999) JP
特願2000/157600 2000年5月29日 (29.05.2000) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 野村昌弘 (NOMURA, Masahiro) [JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町友沼6607-7 Tochigi (JP). 高橋雪絵 (TAKAHASHI, Yukie) [JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町友沼5982 Tochigi (JP). 棚瀬隆宏 (TANASE, Takahiro) [JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町友沼4657-9 Tochigi (JP). 宮地弘幸 (MIYACHI, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒347-0063 埼玉県加須市大字久下1676-41 Saitama (JP). 角田雅樹 (TSUNODA, Masaki) [JP/JP]; 〒344-0062 埼玉県春日部市粕壁東2-2-2 リ

添付公開書類:
— 国際調査報告書

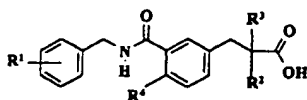
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。



WO 00/75103 A1

(54) Title: SUBSTITUTED PHENYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES AS AGONISTS TO HUMAN PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR (PPAR) α

(54) 発明の名称: ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (PPAR) α アゴニストとしての置換フェニルプロピオン酸誘導体



(1)

by general formula (1), pharmaceutically acceptable salts thereof and hydrates of the same, and process for producing the same.

(57) Abstract: Novel substituted phenylpropionic acid derivatives capable of binding as a ligand to human peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) to thereby activate the receptor and thus showing a potent effect of lowering blood lipid (cholesterol and neutral lipid) levels. Substituted phenylpropionic acid derivatives represented

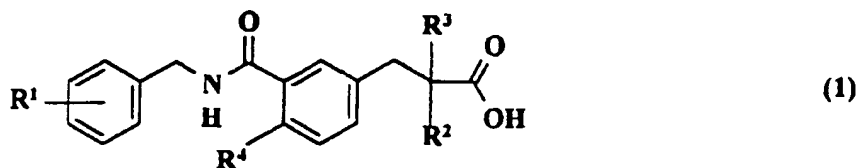
[続葉有]



(57) 要約:

ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α (PPAR α)のリガンドとして受容体に結合して活性化し、強力な血中脂質(コレステロール及び中性脂質)低下作用を示す新規な置換フェニルプロピオン酸誘導体を提供する。

一般式(1)



で表される置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物及びそれらの製造法に関する。

明 細 書

ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR) α アゴニスト
としての置換フェニルプロピオン酸誘導体

技術分野

本発明はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPARと略す)アゴニスト、特にヒト PPAR α アイソフォームに対するアゴニストとして脂質代謝異常の治療に有効な置換フェニルプロピオン酸誘導体とその付加塩並びにその水和物及びこれらの製造方法ならびにこれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

背景技術

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)はステロイド受容体、レチノイド受容体やサイロイド受容体等と同様核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存性の転写因子であり、これまでに組織分布を異にする三つのアイソフォーム(α 型、 β (又は δ)型、 γ 型)がヒトをはじめ種々の動物種で同定されている(Proc. Natl. Acad. Sci., 1992, 89, 4653)。この内 PPAR α は脂肪酸の異化能の高い肝臓や腎臓等に分布しており、特に肝臓において高発現が認められ(Endocrinology, 1995, 137, 354)、脂肪酸の代謝や細胞内輸送に関連する遺伝子(例えばアシル CoA 合成酵素、脂肪酸結合タンパク質やリポ蛋白リパーゼ)及びコレステロールや中性脂質の代謝に関連するアポリポ蛋白(AI、AII、CIII)遺伝子の発現を正や負に制御している。PPAR β は神経細胞を中心として生体内各組織に普遍的に発現している。現時点では PPAR β の生理的意義については不明である。PPAR γ は脂肪細胞に高発現していて脂肪細胞の分化に関与している

(J.Lipid.Res.,1996, 37,907)。この様に PPAR の各アイソフォームは特定の臓器や組織において特異的な機能を果たしている。

又、PPAR α のノックアウトマウスは加齢に伴い高中性脂肪血症を呈し、白色脂肪細胞の増加を主とした肥満になることが報告されており(J.Biol.Chem.,1998,273,29577)、PPAR α の活性化と血中脂質(コレステロール及び中性脂質)低下作用との関連が強く示唆されている。

一方、従来より高脂血症治療薬としてはフィブレート系薬剤やスタチン系薬剤が汎用されている。しかしフィブレート系薬剤ではコレステロール低下作用が弱く、一方スタチン系薬剤では遊離脂肪酸やトリグリセライドの低下作用は弱い。またフィブレート系薬剤に関しては胃腸障害、発疹、頭痛、肝機能障害、腎機能障害や胆石等の種々の副作用が報告されていて、フィブレート系薬剤が広範な薬理作用を示すことがその原因として考えられており、特異的なメカニズムによる高脂血症治療薬の開発が望まれている。

このような従来の高脂血症治療薬の現状及びこれまでに判明した PPAR α という転写因子の脂質代謝調節機構に関する役割及び高脂血症の病態との関わりを考えると、PPAR α 特にヒトの PPAR α リガンドとして直接結合しヒト PPAR α を活性化しうる化合物を創製することができれば極めて特異的なメカニズムによる血中脂質(コレステロール及び中性脂質の双方)低下作用を示す化合物としての医薬用途が期待される。

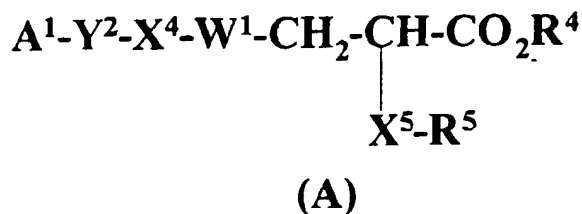
従来 of 技術

PPAR α のリガンドとして PPAR α に対する親和性を有する化合物にはアラキドン酸の代謝物である LTB₄ の他にシトクローム P-450 による酸化を介して生じる HETE(ヒドロキシエイコサテトラエン酸)群の

エイコサノイド、特に 8-HETE、8-HEPE 等が報告されている (Proc.Natl.Acad.Sci.,1997,94, 312)。しかしこれらの内因性の不飽和脂肪酸誘導体は代謝的にも化学的にも不安定であり、医薬として供することはできない

一方、本発明の置換フェニルプロピオン酸誘導体の類似構造化合物としては以下に示す化合物群等が報告されている。

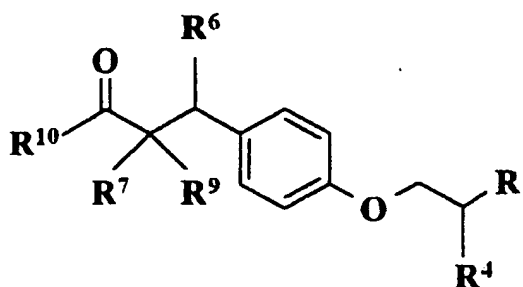
血糖降下作用を有する化合物として国際公開番号 W098/28254 号 (日本ケミファ株式会社) に、
一般式(A)



(式中、A¹ は置換基を有していても良いアリール基又は複素環基を表し、Y² は炭素数 1 から 5 のアルキレン鎖を表し、X⁴ は結合手、酸素原子又は硫黄原子を表し、W¹ は置換基を有していても良いナフタレン環、キノリン環、インドール環、ベンズイソキサゾール環又はベンゾ [b]チオフェン環を表し、R⁴ は水素原子又は炭素数 1 から 8 のアルキル基を表し、X⁵ は酸素原子又は硫黄原子を表し、そして R⁵ は置換基を有していても良い炭素数 1 から 8 のアルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す)で表される化合物が報告されている。しかしながらこれらの化合物は連結部分の Y² 及び X⁴ にカルボニル基やアミド基を含まない点及びプロピオン酸の 3 位に結合する W¹ は複素環である点で本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有することは記述されていない。

血糖降下作用及び脂質低下作用を有するプロピオン酸誘導体とし

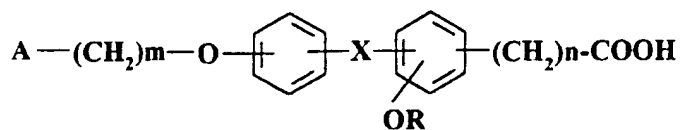
て国際公開番号 W098/07699 号（日本たばこ産業株式会社）に、
一般式(B)



(B)

(式中、R は D₁ 及び D₂ で示される置換基を表し、R¹ は芳香族環、シクロアルキル基及び複素芳香族環を表し、R⁵ はアルキル基を表し、R⁴ は水素原子又はアルキル基を表し、R⁶ は水素原子又は R⁹ と連結して二重結合を形成していても良く、R⁷ はカルボキシ基、アシル基、置換基を有していても良いアルコキシカルボニル基、アルキル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、NHR⁸ 基及び OR⁸ 基を表し、R⁸ は置換基を有していても良いアシル基及びアルコキシカルボニル基を表し、R⁹ は水素原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基を表し、R¹⁰ は水素原子、アミノ基、アルコキシ基、アルキル基、アリールオキシ基及びアラルキルオキシ基を表す)で表される化合物が報告されている。しかしながらこれらの化合物もベンゼン環上の置換基が 1 位と 4 位の二置換体である点で本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有することは記述されていない。

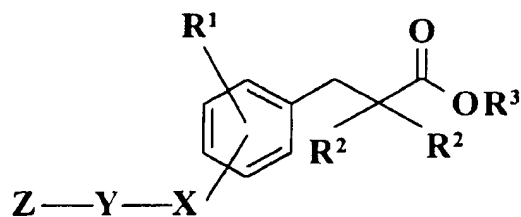
ロイコトリエン受容体作動作用を有するカルボン酸誘導体として
公開特許公報 昭 63-91354 号（山之内製薬株式会社）に、
一般式(C)



(C)

(式中、Aは水素原子またはフェニル基を表し、mは3から10の整数を表し、nは1から6の整数を表し、XはCONH基或いはNHCO基を表し、Rはカルボキシ低級アルキル基又はカルボキシ低級アルキルカルバモイル基(但し、Aがフェニル基の時はRはカルボキシ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基である)を表す)で表される化合物が報告されている。しかしながらこれらの化合物のうちでプロピオン酸誘導体では2位に置換基を有するものでなく、又R基部分には全てにカルボニル基が存在するので本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有することは記述されていない。

フィブリノーゲン受容体拮抗作用を有するカルボン酸誘導体としてUS5227490号(メルク株式会社)に、
一般式(D)



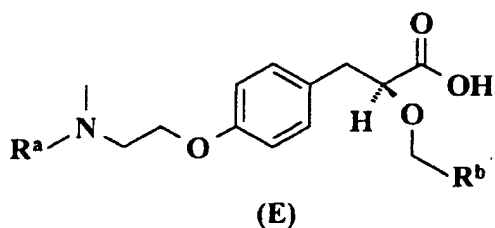
(D)

(式中、R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基、アリール C₄₋₁₀アルキル基、アリール基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシ C₀₋₆アルキル基、カルボキシ C₀₋₆アルコキシ基、ヒドロキシ C₁₋₆アルキル基、C₁₋₄アルキルスルホニル C₀₋₆アルキル基、C₀₋₄アルキルアミノ C₀₋₆アルキ

ル基、アリール C₀₋₁₀ アルキルアミノ C₀₋₆ アルキル基、C₂₋₁₀ アシルアミノ C₀₋₆ アルキル基、C₁₋₄ カルボアルコキシ C₀₋₆ アルキル基又はハロゲン原子を表し、R² は同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁₋₆ アルコキシ基、アリール C₀₋₄ アルキル基、アリール C₀₋₆ アルコキシ基、置換基を有していても良い C₁₋₆ アルキル基を表し、R³ は水素原子、C₁₋₆ アルキル基又はアリール C₁₋₁₀ アルキル基を表し、X は酸素原子、硫黄原子、SO 基、SO₂ 基、CO 基、NR⁴CO 基、CONR⁴ 基、CH₂ 基、CH=CH 基、NR⁴CS 基を表し、Y は無置換又は置換基を有していても良い C₁₋₁₀ アルキル基、C₄₋₈ シクロアルキル基、アリール基、C₀₋₃ アルキルアリール C₀₋₃ アルキル基、C₀₋₃ アルキルアリール C₀₋₃ アルキルカルボニル基、C₀₋₃ アルキルアリール C₀₋₃ アルキルカルボキシアミド基、C₀₋₃ アルキルアリールオキシ C₀₋₃ アルキル基、CONH 基、NHCO 基又は (CH₂)_m-Q-(CH₂)_n 基(但し、Q は酸素又は硫黄から選ばれる 1 から 3 種類のヘテロ原子を含む C₃₋₈ 員環複素環を表し、m と n は 0 から 4 である)を表し、Z は NR⁴R⁵ 基(但し、R⁴ と R⁵ は同一又は相異なって水素原子、C₁₋₆ アルキル基、アリール C₁₋₁₀ アルキル基でアルキル基は無置換又は C₁₋₄ アルコキシ基、カルボキシ C₀₋₆ アルキル基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子又は窒素、酸素及び硫黄より選択される 1-3 のヘテロ原子を含む 4-9 員環の単環又はビシクロ環で置換されていても良い)又は置換基を有していても良いグアニジノ基を表す)で表される化合物が報告されている。しかしながらこれらの化合物は Z 基部分に全て置換基を有していても良いアミノ基を必ず含むアミノ酸誘導体であることから本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有することは記述されていない。

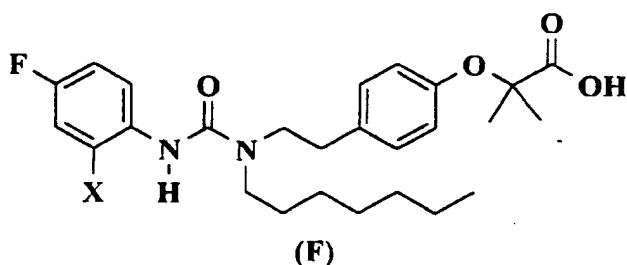
PPAR α 作動作用を報告している特許に関しては、PPAR α 及び PPAR γ 作動作用を有する化合物として国際公開番号 W097/25042 号(スミ

スクラインビーチャム株式会社) に、
一般式 (E)



(式中、 R^a は 2-ベンズオキサゾリル基又は 2-ピリジル基を表し、 R^b はメトキシメチル基又はトリフルオロメチル基を表す)で表される化合物が報告されている。しかしながらこれらの化合物はベンゼン環上の置換基は 1 位及び 4 位の二置換誘導体である点で本発明の化合物とは構造が異なり、更にヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有することは記述されていない。

PPAR α 作動作用を有する化合物として国際公開番号 W097/36579 号 (グラクソウエルカム株式会社) に、
一般式 (F)



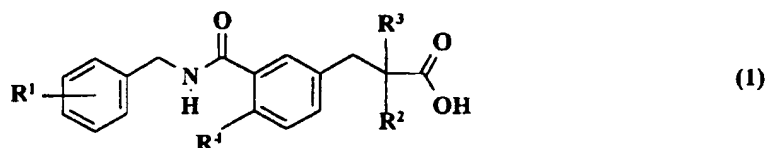
(式中、Xは水素原子又はフッ素原子を表す)で表される化合物が報告されている。しかしながらこれらの化合物はフェノキシ酢酸誘導体であり、またベンゼン環上の置換基の位置関係は 1 位及び 4 位の二置換体である点で本発明の化合物とは構造が異なる。又 PPAR α の転写活性化作用も決して満足のいく強さではない。

発明が解決しようとする課題

高脂血症は動脈硬化の危険因子であり、動脈硬化性疾患、特に冠動脈硬化症の予防という観点から有効で安全性の高い高脂血症治療薬の開発が臨床上望まれている。

発明の開示

本発明者らは、高脂血症治療薬として有効性及び安全性の高い構造上新規な薬物の創製を目的としてかかるヒト PPAR α の脂質代謝に関する特異的な役割に着目し、鋭意研究を重ねた結果下記一般式(1)で表される新規置換フェニルプロピオン酸誘導体が優れたヒト PPAR α 結合活性並びに転写活性化作用を有し、脂質低下作用を示すことを見出し本発明を完成した。即ち本発明は一般式(1)



[式中、R¹は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、R²は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、R³はR²が炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基の場合には水素原子または炭素数1から4の低級アルキル基を表し、R⁴が炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基の場合

には水素原子を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で表される置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物である。

本発明における一般式(1)で表される化合物の塩類は慣用のものであって、金属塩例えばアルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アルミニウム塩等その薬剤上許容される塩があげられる。

また、本発明における一般式(1)で表される化合物には、プロピオン酸部分に基づく光学異性体が含まれることがあるが、そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものである。

各光学異性体は立体選択的な合成法により製造することができる。またそれらは光学活性なアルコール誘導体や光学活性なオキサゾリジノン誘導体と反応させて得られるジアステレオメリックなエステル誘導体やオキサゾリジノン誘導体を分別結晶又はクロマトグラフィーの手法により分離した後加水分解することにより製造することもできる。さらにそれらはキラル支持体を使用するクロマトグラフィーの手法により製造することもできる。

本発明の一般式(1)において、「炭素数1から4の低級アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等、直鎖もしくは分岐した炭素数1から4のものが挙げられる。

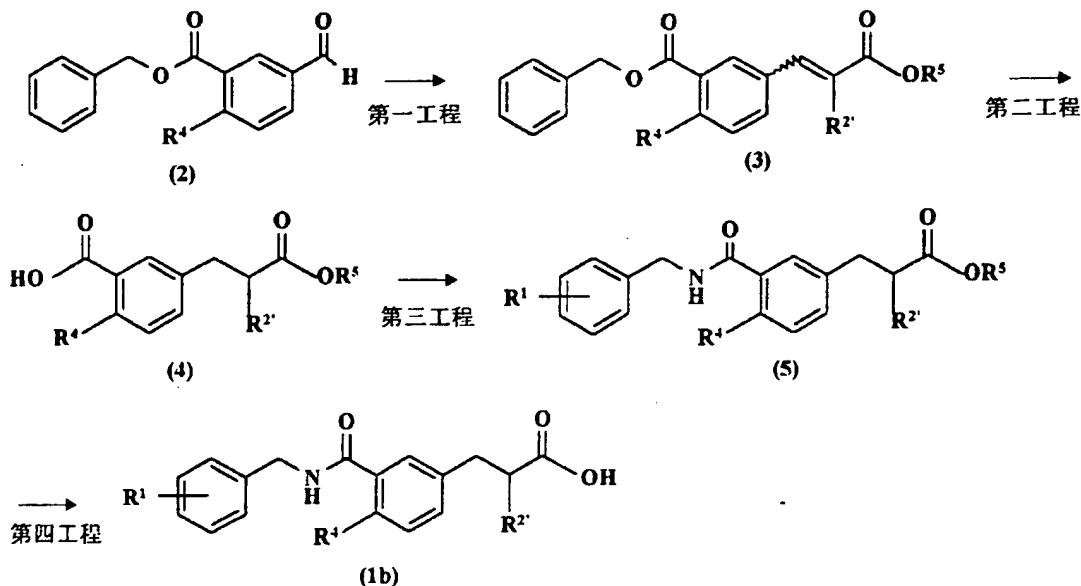
「炭素数1から3の低級アルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、プロポキシ等、直鎖もしくは分岐した炭素数1から3のものが挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

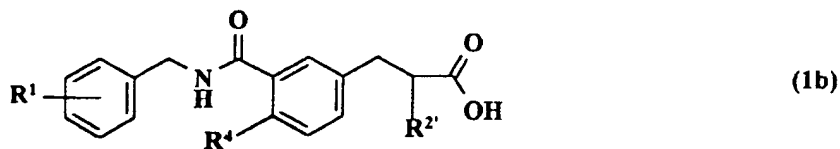
「炭素数 1 から 3 の低級アルキルチオ基」とはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等直鎖又は分岐した炭素数 1 から 3 のものが挙げられる。

「無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基」で許容される置換基は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びトリフルオロメチル基が挙げられる。

本発明の化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 1)。

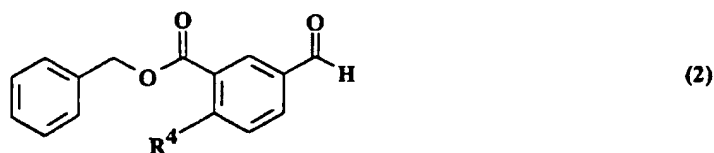


すなわち、一般式(1b)

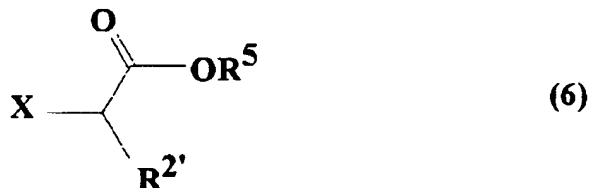


[式中、R¹は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の

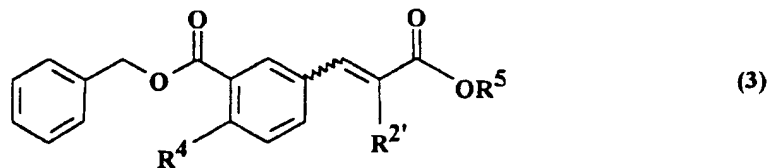
低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 $R^{2'}$ は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で示される化合物は一般式(2)



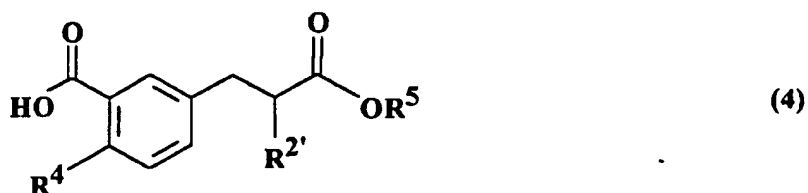
[式中、 R^4 は前述の通り]と一般式(6)



[式中、 $R^{2'}$ は前述の通りであり、 R^5 は炭素数1から4の低級アルキル基であり、Xは PPh_3 基または $PO(OC_2H_5)_2$ 基を表す]で表される化合物を塩基存在下作用させる(Wittig反応又はHorner-Emmons反応; 第一工程) ことにより合成される一般式(3)



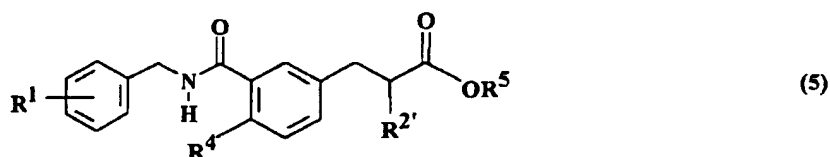
[式中、 $R^{2'}$, R^4 , R^5 は前述の通り]で表される化合物を還元及び水素化分解する(第二工程) ことにより得られる一般式(4)



[式中、 $R^{2'}$, R^4 , R^5 は前述の通り] で表される化合物に一般式 (7)



[式中、 R^1 は前述の通り] で表される化合物を反応させ (第三工程)、得られた一般式 (5)



[式中、 R^1 , $R^{2'}$, R^4 , R^5 は前述の通り] で表される化合物の $COOR^5$ 部位を加水分解する (第四工程) ことにより製造することができる。

第一工程の Wittig 反応又は Horner-Emmons 反応はテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムのような有機金属化合物、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、ナトリウムメトキシドやカリウム *t*-ブトキシドのような金属アルコキシドを用いることができる。反応温度としては -20°C から 150°C にて、好適には 0°C から 50°C にて実施することができる。

第二工程の還元反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1kPa から 491kPa で実施することができる。反応温度としては 0°C から 100°C にて、好適には室温から 80°C

にて実施することができる。

第三工程の縮合反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施することができる。

「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。反応性誘導体を用いた反応の場合には、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施することができる。

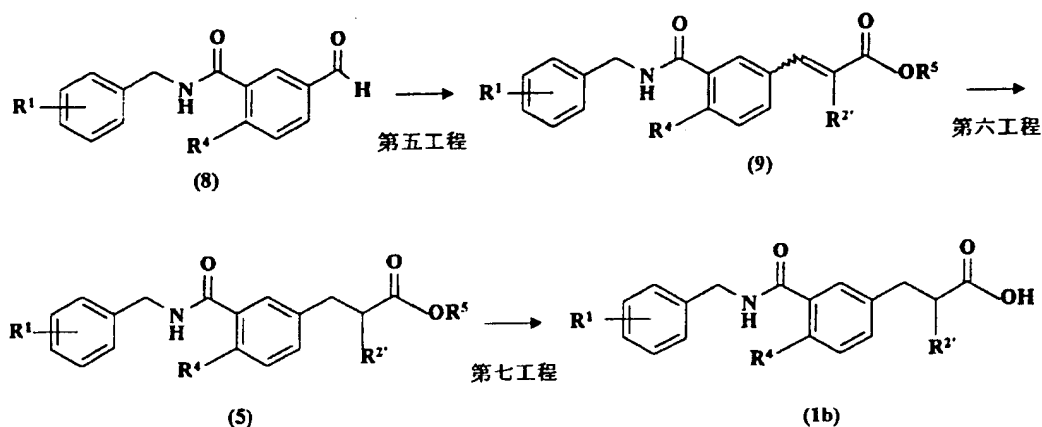
カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施することができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20°Cから 100°Cにて、好適には 0°Cから 50°Cにて実施することができる。

第四工程の加水分解反応はアルカリ性条件下で行うことができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸

化カリウム等が用いられる。反応温度としては 0°C から 80°C にて、好適には室温から 60°C にて実施することができる。

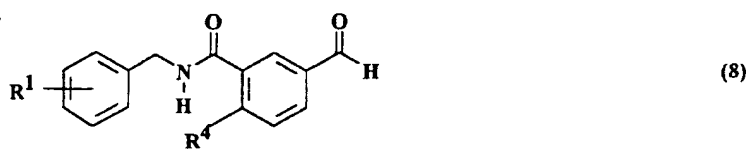
又、一般式(1b)で表される化合物は以下の方法により合成することもできる(スキーム 2)。



スキーム 2

すなわち、一般式 (1b)

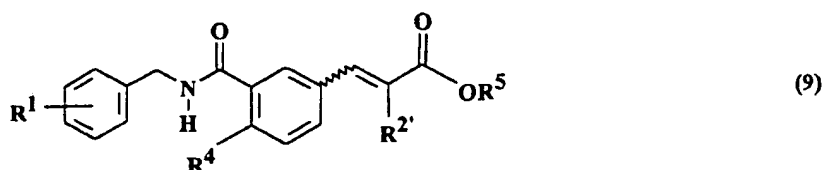
[式中、R¹、R^{2'}、R⁴は前述の通り]で示される化合物は一般式(8)



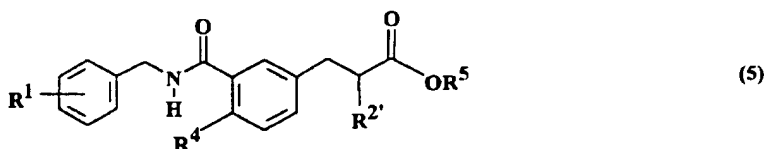
[式中、R¹、R⁴は前述の通り]で表される化合物に一般式(6)



[式中、R^{2'}、R⁵、Xは前述の通り]で表される化合物を塩基存在下作用させる(Wittig反応又は Horner-Emmons 反応; 第五工程)ことにより合成される一般式(9)



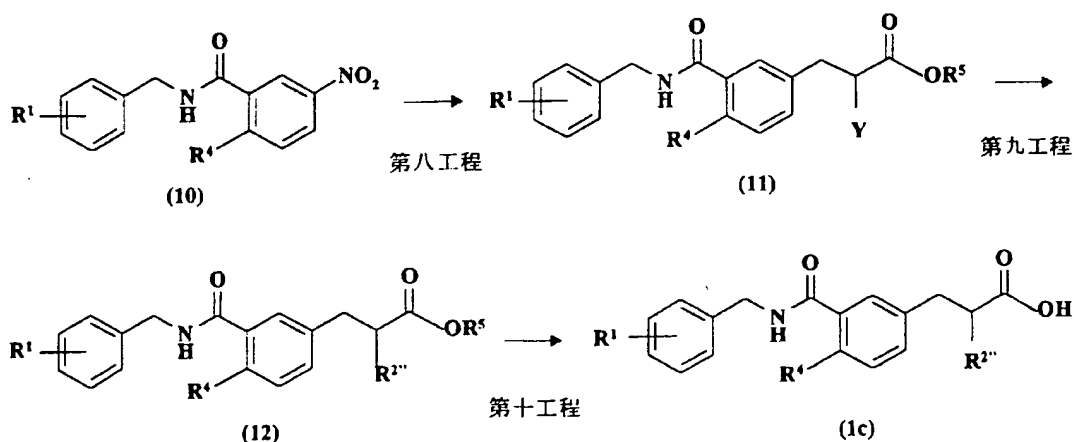
[式中、 $R^1, R^{2'}, R^4, R^5$ は前述の通り]で表される化合物を還元（第六工程）して得られる一般式(5)



で表される化合物の $COOR^5$ 部位を加水分解する（第七工程）ことにより製造することができる。

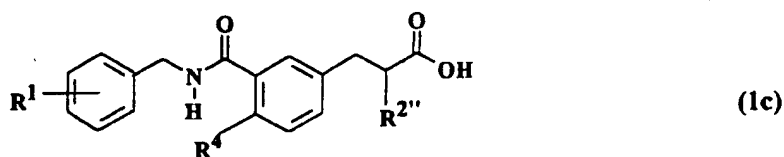
第五工程の反応は第一工程の反応と同様の方法にて実施することができる。第六工程の反応は第二工程の反応と同様の方法にて実施することができる。第七工程の反応は第四工程の反応と同様の方法にて実施することができる。

一般式(1c)で表される化合物は以下の方法により合成することができる(スキーム 3)。

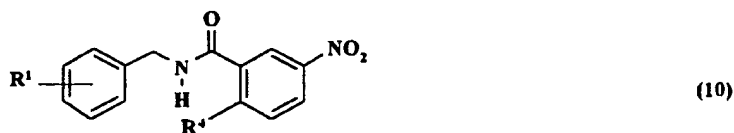


スキーム 3

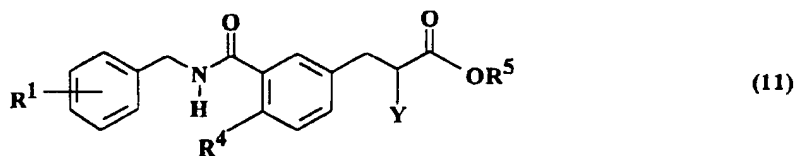
すなわち、一般式(1c)



[式中、 R^1 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 $R^{2''}$ は炭素数 1 から 3 の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^4 は炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表す]で表される化合物は一般式(10)



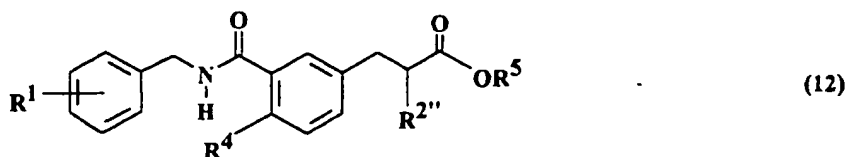
[式中、 R^1, R^4 は前述の通り]で表される化合物のニトロ基を還元(還元反応)後 Meerwein arylation 反応(第八工程)を行って得られる一般式(11)



[式中、 R^1, R^4 は前述の通りであり、 R^5 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基であり、Y はハロゲン原子を表す]で表される化合物に一般式(13)



[式中、 $R^{2''}$ は前述の通り]で表される化合物を塩基存在下反応させる(第九工程)ことによって得られる一般式(12)



[式中、 $R^1, R^{2''}, R^4, R^5$ は前述の通り] で表される化合物の $COOR^5$ 部分 [R^5 は前述の通り] を加水分解する (第十工程) ことにより製造することができる。

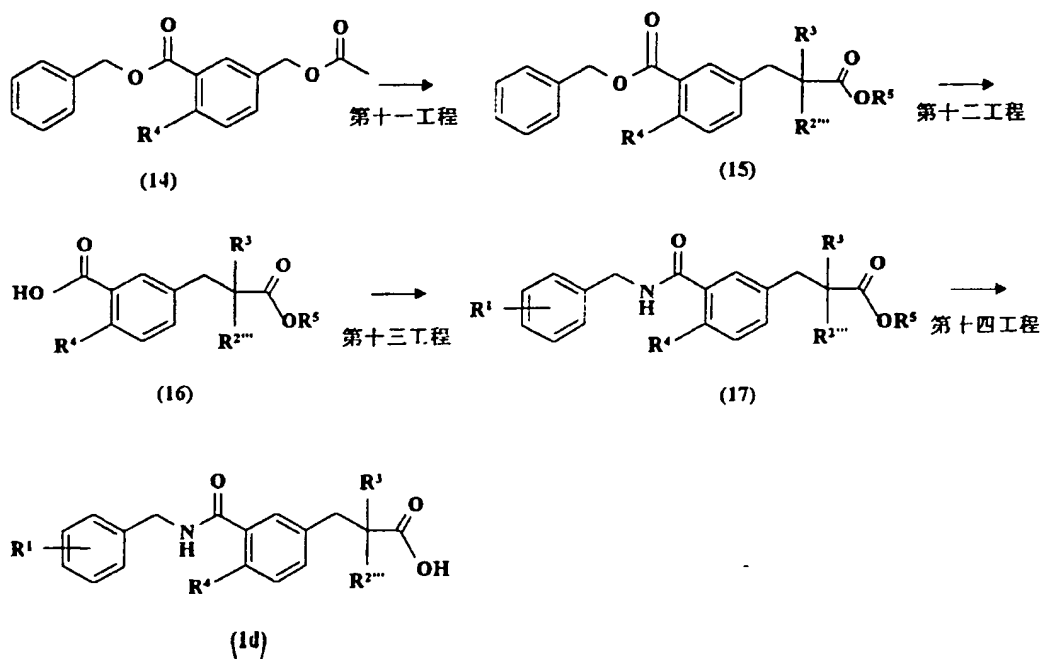
第八工程の反応は、まずニトロ基の還元反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1kPa から 491kPa で実施することができる。反応温度としては 0°C から 100°C にて、好適には室温から 80°C にて実施することができる。次の Meerwein arylation 反応は塩酸や臭化水素酸等のハロゲン化水素の水溶液中で亜硝酸ナトリウムを作用させジアゾニウム塩を合成後アクリル酸メチル又はアクリル酸エチル等のアクリル酸エステル及び酸化銅(I)等の第一銅塩類を加えることによって実施することができる。反応温度はジアゾニウム塩の合成は -40°C から 0°C にて、好適には -20°C から -5°C にて実施することができる。次のアクリル酸エステルとの反応は 0°C から 50°C にて、好適には室温から 40°C にて実施することができる。

第九工程の反応はエタノールやメタノール、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を用いて実施することができる。反応温度としては室温から 180°C にて、好適には溶媒の還流温度にて実施することができる。

第十工程の反応は第四工程の反応と同様の方法にて実施することが

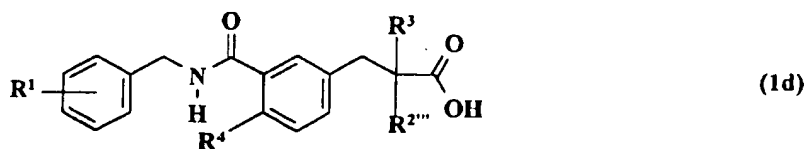
できる。

一般式(1d)で表される化合物は以下の方法により合成することができる(スキーム4)。



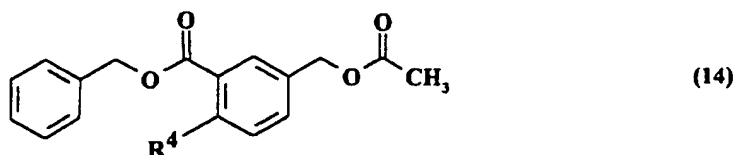
スキーム 4

つまり一般式(1d)



[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 $R^{2'''}$ は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基を表し、 R^3 は水素原子又は炭素数1から4の低級アルキル基を表し、 R^4 は炭素数1か

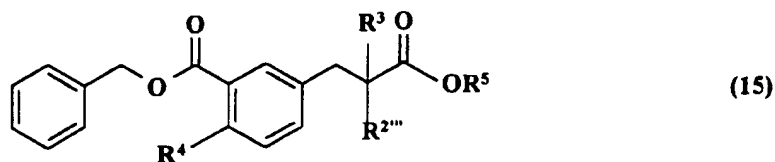
ら3の低級アルコキシ基を表す]で示される化合物は一般式(14)



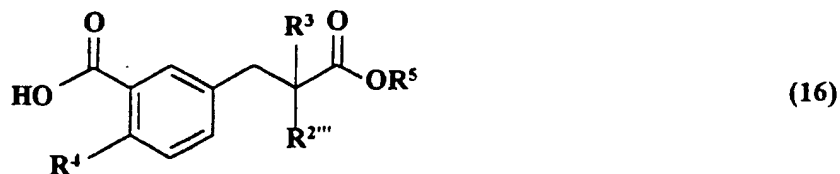
[式中、 R^4 は前述の通り]と一般式(22)



[式中、 $R^{2'''}$, R^3 は前述の通りであり、 R^5 は炭素数1から4の低級アルキル基であり、Zはトリメチルシリル基またはt-ブチルジメチルシリル基を表す]で表される化合物を触媒量のルイス酸存在下作用させる (Tetrahedron Letters., 1997, 38, 2645; 第十一工程) ことにより合成される一般式(15)



[式中、 $R^{2'''}$, R^3 , R^4 , R^5 は前述の通り]で表される化合物を水素化分解する (第十二工程) ことにより得られる一般式(16)

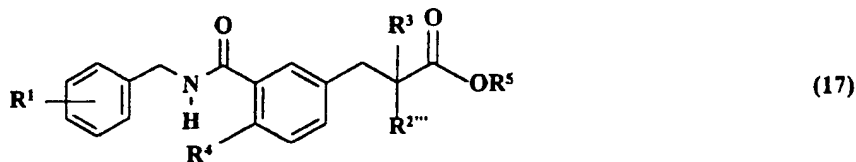


[式中、 $R^{2'''}$, R^3 , R^4 , R^5 は前述の通り]で表される化合物に一般式(7)



[式中、 R^1 は前述の通り]で表される化合物を反応させ (第十三工

程)、得られた一般式(17)



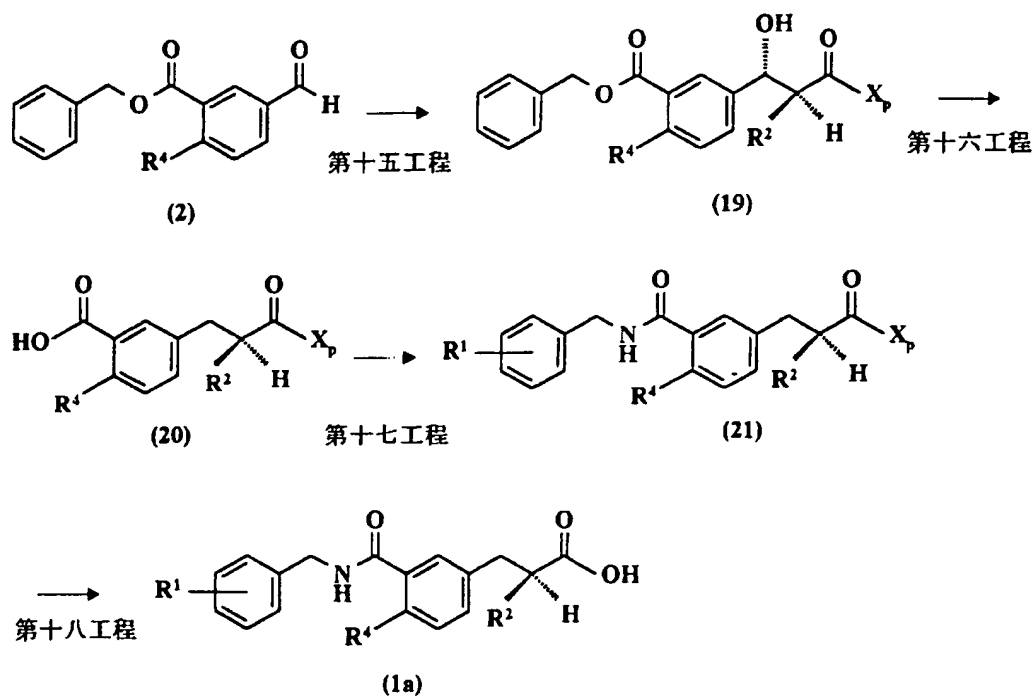
[式中、 $R^{2''}$, R^3 , R^4 , R^5 は前述の通り]で表される化合物の $COOR^5$ 部位を加水分解する(第十四工程)ことにより製造することができる。

第十一工程の反応は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン等の溶媒中、ルイス酸としては例えば過塩素酸マグネシウムやマグネシウムビストリフルオロメタンスルホニルイミド、四塩化チタン等を用いて実施することができる。反応温度としては -20°C から 80°C にて、好適には 0°C から 50°C にて実施することができる。

第十二工程の反応は第二工程の反応と同様の方法にて実施することができる。第十三工程の反応は第三工程の反応と同様の方法にて実施することができる。第十四工程の反応は第四工程の反応と同様の方法にて実施することができる。

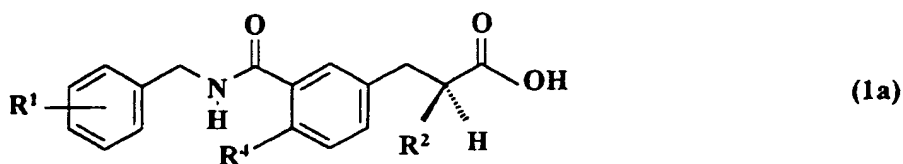
また上記一般式(1a)である光学活性な化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 5)。

21



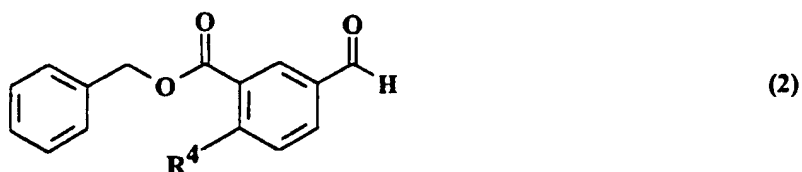
スキーム 5

すなわち、一般式(1a)で表される化合物は



[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^4 は炭素数1

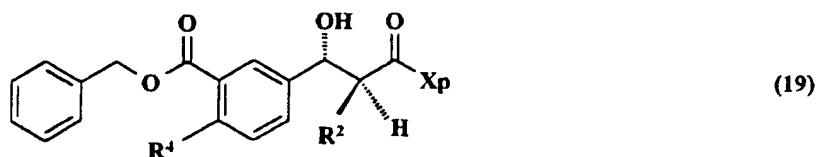
から3の低級アルコキシ基を表す]で表される光学活性な置換フェニルプロピオン酸誘導体は一般式(2)



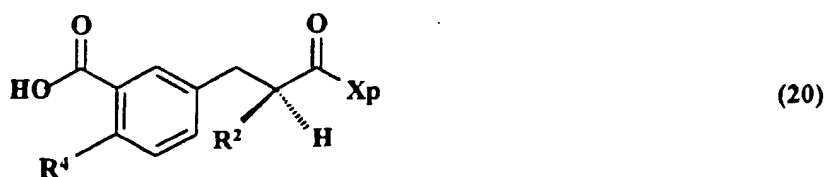
[式中、 R^4 は前述の通り] で表されると一般式(18)



[式中、 R^2 は前述の通りであり、 X_p は(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、(S)-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、(S)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン-3-イル基等の絶対配置が(S)のキラルオキサゾリジノン誘導体等を表す。]で表される化合物を金属配位子及び塩基存在下作用させる(第十五工程)ことにより合成される一般式(19)



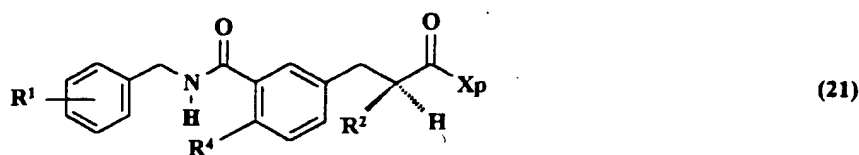
[式中、 R^2 , R^4 及び X_p は前述の通り]で表される化合物の脱水酸化及び水素化分解(第十六工程)により得られる一般式(20)



[式中、 R^2 , R^4 及び Xp は前述の通り]で表される化合物に一般式(7)



[式中、 R^1 は前述の通り]で表される化合物を反応させ (第十七工程)、得られた一般式(21)



[式中、 R^1 , R^2 , R^4 及び Xp は前述の通り]で表される化合物の $COXp$ 部位を加水分解する (第十八工程) ことにより製造することができる。

第十五工程の反応はテトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジエチルエーテル、等の溶媒中、金属配位子としてはジ-n-ブチルポリルトリフラート、ジエチルポリルトリフラート、四塩化チタン等を、塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、エチルジメチルアミン等の三級アミンを用いて実施することができる。反応温度としては -100°C から室温にて好適には -80°C から 0°C にて実施することができる。

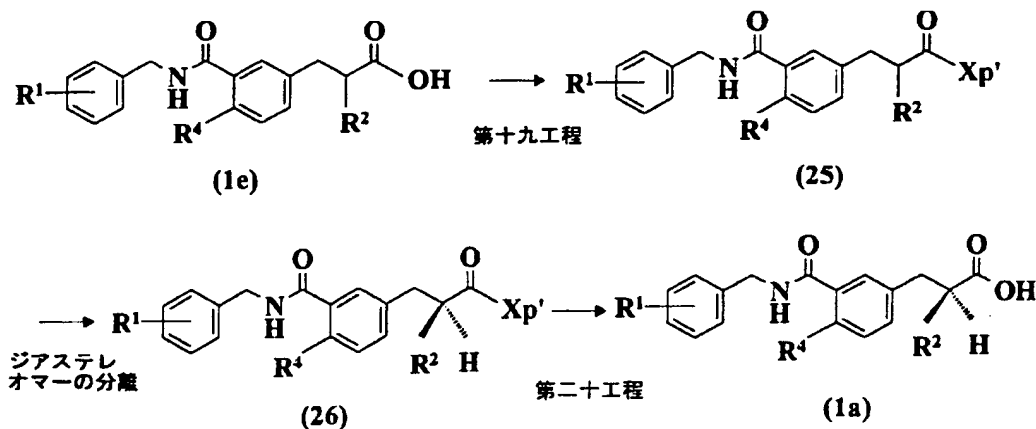
第十六工程の反応は酢酸やトリフルオロ酢酸等の溶媒中トリエチルシランやトリクロロシランの存在下実施することができる。反応温度としては -20°C から 50°C にて、好適には 0°C から室温にて実施することができる。

第十七工程の反応は第三工程の反応と同様の方法にて実施することができる。

第十八工程の反応はアルカリ性条件下で実施することができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムと過酸化水素の混合物等が用いられる。反応温度として

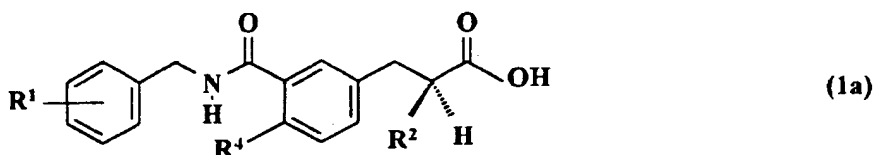
は-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施することができる。

また、上記一般式(1a)である光学活性な化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 6)。



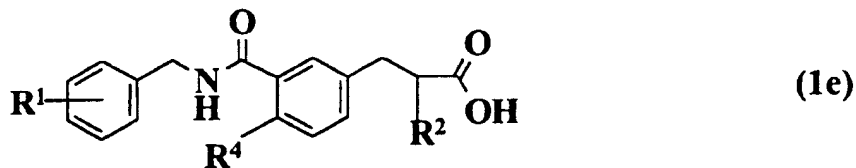
スキーム 6

すなわち、一般式(1a)

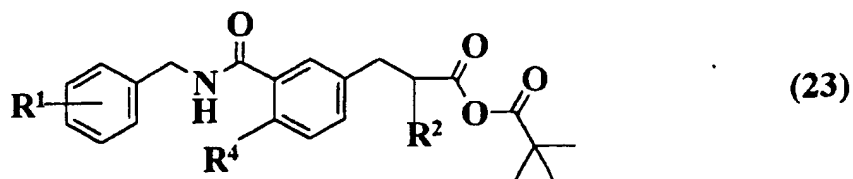


[式中、R¹は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、R²は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数 1 から 3 の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、R⁴は炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表す]で表される光学活性な置換フェニ

ルプロピオン酸誘導体は
一般式(1e)



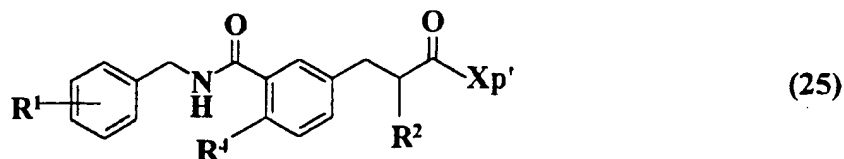
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 は前述の通り]で表される化合物とピバロイルクロライドを塩基存在下反応させ、得られた一般式(23)



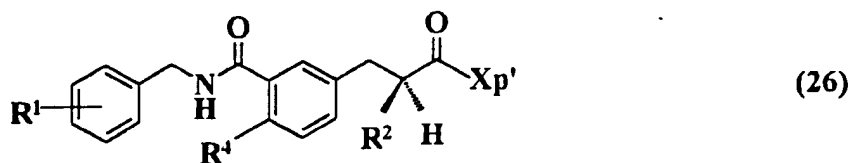
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 は前述の通り]と一般式(24)



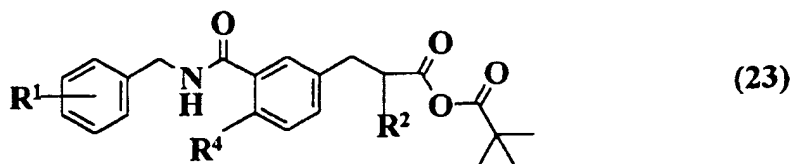
[式中、 Xp' は光学活性な 4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、4-フェニル-2-オキサゾリジノン-3-イル基等の光学活性なキラルオキサゾリジノン誘導体やアミド誘導体、スルタム誘導体等を表す]で表される化合物を塩基存在下作用させる(第十九工程)ことにより合成される一般式(25)



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び Xp' は前述の通り]で表される化合物の各ジアステレオマーを再結晶またはカラムクロマトグラフィーにより分別し、得られた一般式(26)

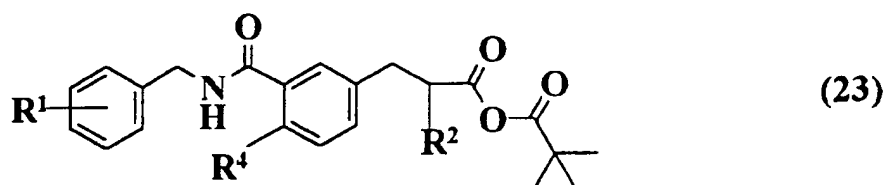


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び Xp' は前述の通り]で表される化合物の Xp' 部を加水分解すること(第二十工程)により製造することができる。第十九工程の反応において、まず一般式(23)



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 は前述の通り]で示される化合物の合成はテトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジエチルエーテル等の溶媒中、塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、エチルジメチルアミン、ピリジン等の三級アミンを用いて実施することができる。反応温度としては -100°C から室温にて好適には -40°C から 0°C にて実施することができる。

次に一般式(23)



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 は前述の通り]と一般式(24)

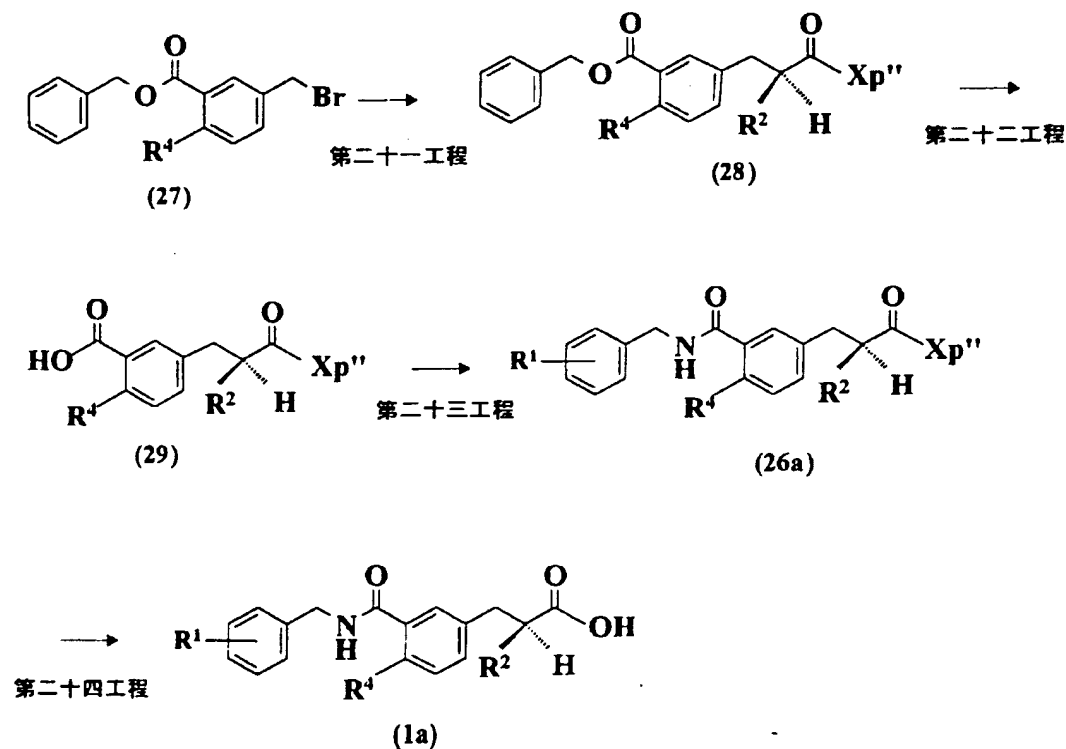


[式中、 Xp' は前述の通り]との反応はテトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジエチルエーテル等の溶媒中、水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムのような有機金属化合物、

リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、ナトリウムメトキシドやカリウム *t*-ブトキシドのような金属アルコキシド等の塩基を作用させることにより実施することができる。反応温度としては-100℃から室温にて好適には-40℃から0℃にて実施することができる。

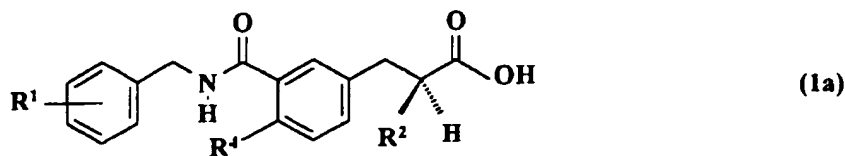
第二十工程の反応はアルカリ性条件下で実施することができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムと過酸化水素の混合物等が用いられる。反応温度としては-20℃から100℃にて、好適には0℃から50℃にて実施することができる。

また上記一般式(1a)である光学活性な化合物は例えば以下の方法によっても製造することができる(スキーム 7)。

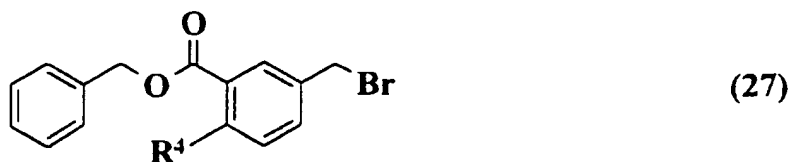


スキーム 7

すなわち、一般式(1a)



[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で表される光学活性な置換フェニルプロピオン酸誘導体は一般式(27)

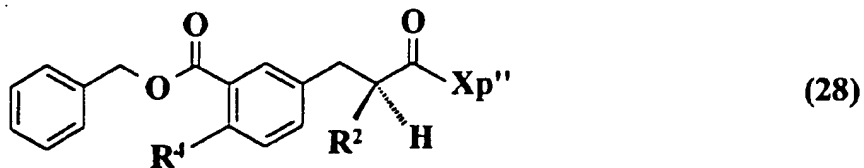


[式中、 R^4 は前述の通り]で表される化合物に一般式(30)

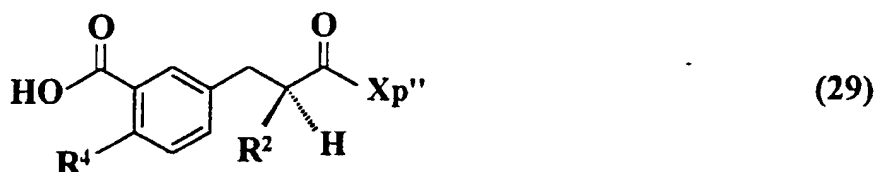


[式中、 R^2 は前述の通りであり、 Xp'' は(R)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、(R)-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、(R)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン-3-イル基等の絶対配置が(R)のキラルオキサゾリジノンやキラルイミダゾリジノン、キラル環状ラクタム、キラルスルタム等を表す]で表される化合物を塩基

存在下作用させる(第二十一工程)ことにより合成される一般式(28)



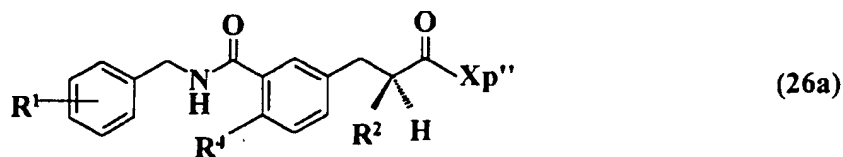
[式中、 R^2 、 R^4 及び Xp'' は前述の通り]で表される化合物の水素化分解(第二十二工程)により得られる一般式(29)



[式中、 R^2 、 R^4 及び Xp'' は前述の通り]で表される化合物に一般式(7)



[式中、 R^1 は前述の通り]で表される化合物を反応させ(第二十三工程)、得られた一般式(26a)



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び Xp'' は前述の通り]で表される化合物の $COXp''$ 部位を加水分解する(第二十四工程)ことにより製造することができる。

第二十一工程の反応はテトラヒドロフランやジエチルエーテル、ヘキサン等の溶媒中塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムのような有機金属化合物、

リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのような金属アミドを用いることができる。反応温度としては-100℃から室温にて、好適には-80℃から 0℃にて実施することができる。

第二十二工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1kPa から 491 kPa で実施することができる。反応温度としては 0℃から 100℃にて、好適には室温から 80℃にて実施することができる。

第二十三工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施することができる。「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。

反応性誘導体を用いた反応の場合には、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下又は非存在下に実施することができる。

カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施することができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾー

ル等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施することができる。

第二十四工程の反応はアルカリ性条件下で実施することができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムと過酸化水素の混合物等が用いられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施することができる。

本発明の新規化合物の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、吸入剤又はシロップ剤等による経口投与或いは注射剤若しくは座剤等による非経口投与を挙げることができる。

発明を実施するための最良の形態

(実施例 1)

3-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-エチルプロピオン酸エチル

アルゴン雰囲気下にて水素化ナトリウム(214mg, 5.35mmol)を脱水テトラヒドロフラン 10ml に懸濁し氷冷した。トリエチル 2-ホスホノブチレート(1.34g, 5.31mmol) を脱水テトラヒドロフラン 20ml に溶かし滴下した。滴下終了後 1 時間攪拌した。次に 5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸ベンジル(参考例 3 ; 1.44g, 5.33mmol)を脱水テトラヒドロフラン 25ml に溶かし滴下した。滴下終了後室温で 4.5 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、水、

飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=5:1v/v)にて精製し、1.45g(74%)の(3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシフェニル)-2-エチルアクリル酸エチルを黄色油状物として得た。

質量分析値 m/z 368(M^+).

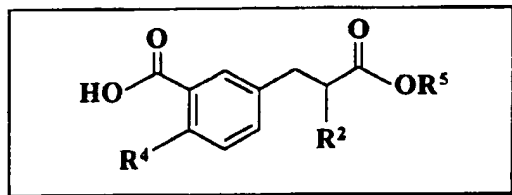
得られた(3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシフェニル)-2-エチルアクリル酸エチル(4.00g, 10.9mmol)をエタノール200mlに溶かし、10%パラジウム担持活性炭(1.10g)を加え、初気圧 353kPa にて3時間中圧水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し、濾液を濃縮して3.0g(98%)の表題化合物を微黄色油状物として得た。

質量分析値 m/z 280(M^+); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.18 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.52-1.59 (1H, m), 1.59-1.70 (1H, m), 2.55-2.61 (1H, m), 2.76 (1H, dd, $J = 14.2, 6.4$ Hz), 2.92 (1H, dd, $J = 14.2, 6.4$ Hz), 4.03-4.12 (2H, m), 4.06 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

(実施例 2-6)

実施例 1 と同様にして表 1 の化合物を得た。

<表 1>



実施例	R ²	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
2	CH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	266(M ⁺)
3	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	294(M ⁺)
4	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	282(M ⁺)
5	OC ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	296(M ⁺)
6	OPh	OCH ₃	C ₂ H ₅	344(M ⁺)

(実施例 7)

2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸エチル

3-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-エチルプロピオン酸エチル(5.00g, 17.8mmol)を脱水ジクロロメタン 80ml に溶解し、-10°C から-15°C に冷却した。攪拌下トリエチルアミン(6.21ml, 44.5mmol)を加えた。次にクロロ炭酸エチル(1.86ml, 19.5mmol)を脱水ジクロロメタン 10ml に溶解し滴下した。-10°C で 10 分攪拌後 4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(2.51ml, 17.8mmol)を脱水ジクロロメタン 10ml に溶解し滴下した。

-10°C で 30 分攪拌後室温にて 7 時間攪拌し一晩放置した。反応液をクエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物を n-ヘキサン

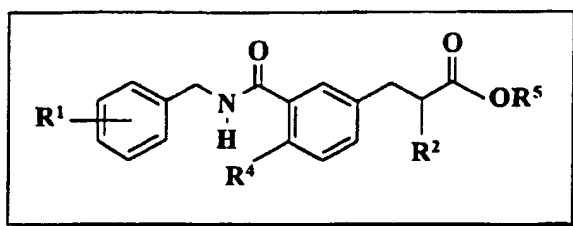
と酢酸エチルの混合溶媒にて再結晶し、7.2g(93%)の目的化合物を無色結晶として得た。融点 77.5–79.5°C;

質量分析値 m/z 437(M^+); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.18 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.51–1.69 (2H, m), 2.54–2.61 (1H, m), 2.75 (1H, dd, $J = 13.7, 6.8$ Hz), 2.92 (1H, dd, $J = 13.7, 8.8$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.04–4.12 (2H, m), 4.73 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25–7.28 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (1H, t, $J = 5.4$ Hz).

(実施例 8–19)

実施例 7 と同様にして表 2 の化合物を得た。

<表 2>



実施例	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
8	4-CF ₃	CH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	423 (M ⁺)
9	4-OCH ₂ Ph	CH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	461 (M ⁺)
10	4-OPh	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	461 (M ⁺)
11	4-OCH ₂ Ph	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)
12	4-Ph	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	445 (M ⁺)
13	4-CF ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	439 (M ⁺)
14	4-OCH ₂ Ph	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	477 (M ⁺)
15	4-OPh	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	463 (M ⁺)
16	4-Ph	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	447 (M ⁺)
17	4-OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	401 (M ⁺)
18	4-CF ₃	OC ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	453 (M ⁺)
19	4-CF ₃	OPh	OCH ₃	C ₂ H ₅	437 (M ⁺)

(実施例 20)

2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸

2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸エチル (1.26g, 2.88mmol; 実施例 7) とエタノール 15ml、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 15ml を混合し、50°C で 4 時間攪拌後反応液を減圧下濃縮した。残留物を水に溶解させ希塩酸で酸性とした。生じた沈殿を濾過、乾燥した後酢酸エチルにて再結晶し、無色プリズム状晶の表題化合物を 1.26g (95%) 得た。

融点 144.5–146.5°C; 質量分析値 m/z 409(M⁺);

元素分析値 $C_{21}H_{22}F_3NO_4$ (409.40):

計算値 C, 61.61; H, 5.42; N, 3.42.

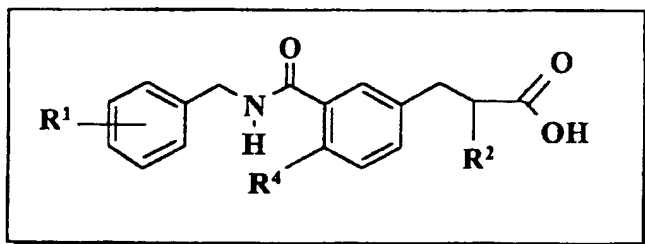
実測値 C, 61.48; H, 5.40; N, 3.41.;

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.53-1.72 (2H, m), 2.59-2.66 (1H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 13.7, 6.8$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 13.7, 8.3$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.73 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.32 (1H, t, $J = 5.9$ Hz).

(実施例 21-31)

実施例 20 と同様にして表 3 の化合物を得た。

<表 3>



実施例	R ¹	R ²	R ⁴	融点(°C)	示性式	元素分析(%)
21	4-OCH ₂ Ph	C ₂ H ₅	OCH ₃	127.0-127.5	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値:C72.46,H6.53,N3.13 実測値:C72.30,H6.55,N3.14
22	4-Ph	C ₂ H ₅	OCH ₃	158.5-159.5	C ₂₆ H ₂₇ NO ₄	計算値:C74.80,H6.52,N3.35 実測値:C74.87,H6.63,N3.34
23	4-OPh	C ₂ H ₅	OCH ₃	127.0-128.0	C ₂₈ H ₂₇ NO ₅	計算値:C72.04,H6.28,N3.23 実測値:C71.86,H6.31,N3.21
24	4-CF ₃	OCH ₃	OCH ₃	161.0-163.0	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ NO ₅	計算値:C58.39,H4.90,N3.40 実測値:C58.35,H4.82,N3.49
25	4-OCH ₂ Ph	OCH ₃	OCH ₃	136.0-138.0	C ₂₆ H ₂₇ NO ₆	計算値:C69.47,H6.05,N3.12 実測値:C69.38,H6.09,N3.16
26	4-Ph	OCH ₃	OCH ₃	176.0-178.0	C ₂₅ H ₂₅ NO ₅	計算値:C71.58,H6.01,N3.34 実測値:C71.56,H6.15,N3.36
27	4-OPh	OCH ₃	OCH ₃	137.5-139.0	C ₂₅ H ₂₅ NO ₆	計算値:C68.95,H5.79,N3.22 実測値:C68.74,H5.80,N3.23
28	4-OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	128.5-129.5	C ₂₀ H ₂₃ NO ₆	計算値:C64.33,H6.21,N3.75 実測値:C64.22,H6.22,N3.79
29	4-CF ₃	OC ₂ H ₅	OCH ₃	146.0-148.0	C ₂₁ H ₂₂ F ₃ NO ₅	計算値:C59.29,H5.21,N3.29 実測値:C59.04,H5.10,N3.33
30	4-CF ₃	CH ₃	OCH ₃	155.0-156.0	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ NO ₄	計算値:C60.76,H5.10,N3.54 実測値:C60.77,H5.12,N3.57
31	4-CF ₃	OPh	OCH ₃	141.5-143.0	C ₂₅ H ₂₂ F ₃ NO ₅	計算値:C63.42,H4.68,N2.96 実測値:C63.25,H4.70,N2.93

(参考例 1)

5-ホルミル-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド

公知 [例えば E.J.Wayne ら、J. Chem. soc. 1022 (1922)] の 5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸(4.05g, 22.5mmol)をジクロロメタン 80ml に溶解し氷冷した。攪拌下トリエチルアミン(7.94ml, 56.2mmol)を加えた。次にクロロ炭酸エチル(2.44ml, 24.8mmol)を加え 10 分攪拌後 4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (3.31ml, 22.5mmol)を滴下し一晩放置した。反応液を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物に水を加え希塩酸にて酸性とした後析出した沈殿物を濾過、乾燥し乳白色血症の表題化合物を定量的に得

た。

質量分析値 m/z 337(M^+).

(実施例 32)

2-メトキシ-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]アクリル酸エチル

2-(ジエトキシホスホリル)-2-メトキシ酢酸エチル(265mg, 1.10mmol)を脱水テトラヒドロフラン 3ml に溶かし、アルゴン雰囲気下で氷冷攪拌下カリウム *t*-ブトキシド(123mg, 1.10mmol)を加え 30 分攪拌した。次に N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-5-ホルミル-2-メトキシベンズアミド(338mg, 1.00mmol) を脱水テトラヒドロフラン 2ml に溶かし加えた。室温にて 1 時間攪拌した後反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 *n*-ヘキサン : 酢酸エチル=3:1v/v)にて精製し、330mg(78%)の表題化合物(二重結合に関する幾何異性体の混合物)を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 423(M^+).

(実施例 33)

2-メトキシ-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸エチル

2-メトキシ-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]アクリル酸エチル(150mg, 0.354mmol)、エタノール 2.5ml 及びテトラヒドロフラン 2.5ml を混合し、10%パラジウム担持活性炭(30mg)を加え、室温にて 7.5 時間常圧水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し、濾液を濃縮して

148mg(98%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 425(M^+)

(参考例 2)

2-メトキシ-5-ニトロ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド

公知 [例えば De. Paulis ら、J. Med. Chem. 1022 (1922)] の 2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸(9.00g, 45.7mmol)をジクロロメタン 450ml に溶解し、トリエチルアミン(8.11ml, 58.4mmol)、クロロ炭酸エチル(4.70ml, 49.3mmol)を加え室温にて 45 分攪拌した。次に 4-トリフルオロメチルベンジルアミン(9.59g, 54.8mmol)を滴下し 30 分室温攪拌した。反応液を水中に注ぎ、有機層を分別後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物を酢酸エチルで再結晶し、12.5g の目的化合物を黄色粉末として得た。更に濾液を濃縮し酢酸エチルで再結晶し二番晶 2.13g を得た。合計 14.6g (91%)

質量分析値 m/z 354(M^+); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.09 (3H, s), 4.75 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.05 (1H, br s), 8.36 (1H, dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz), 9.12 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

(実施例 34)

5-アミノ-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド

2-メトキシ-5-ニトロ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド(14.6g, 41.2mmol)と酢酸エチル 146ml を混合し、10% パラジウム担持活性炭(2.6g)を加え室温にて 5 時間攪拌した。触媒を濾過、酢酸エチル洗浄し反応液を濃縮した。残留物を n-ヘキサン

と酢酸エチルの混合溶媒にて再結晶し、12.4g(93%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 324(M^+); 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.87 (3H, s), 4.72 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (3H, m), 8.43 (1H, br s).

(実施例 35)

2-ブromo-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸エチル

5-アミノ-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド(7.00g, 21.6mmol)、アセトン 85ml 及びメタノール 34ml を混合し氷冷した。攪拌下 47%臭化水素酸 17.5ml、亜硝酸ナトリウム(1.65g, 23.9mmol)、水 6.2ml を加え 10 分攪拌した。次に室温にてアクリル酸エチル (13.4ml, 128mmol)、酸化銅(I)(416mg, 2.91mmol)を加えた。30分攪拌後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に反応液を注ぎ、酢酸エチル抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物を *n*-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒にて再結晶し、683mg(71%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 469(M^+); 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.21-1.26 (6H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 2.96(1H, dd, $J = 14.2, 6.8$ Hz), 3.18 (1H, dd, $J = 14.2, 9.3$ Hz), 3.53 (1H, dd, $J = 9.3, 6.8$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.10-4.19 (2H, m), 4.73 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (1H, br s).

(実施例 36)

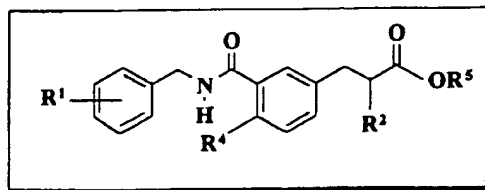
2-エチルチオ-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸エチル

2-ブロモ-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸エチル (1.00g, 2.05mmol; 実施例 37)、エタノール 56ml を混合し、攪拌下ナトリウムチオエトキシド (268mg, 2.55mmol) を加え 1.5 時間加熱還流した。反応液を濃縮し水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物はシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1v/v) にて精製し、3.4g (43%) の表題化合物を無色結晶として得た。質量分析値 m/z 324(M^+); 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.87 (3H, s), 4.72 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (3H, m), 8.43 (1H, br s).

(実施例 37-38)

実施例 36 と同様にして表 4 の化合物を得た。

<表 4>

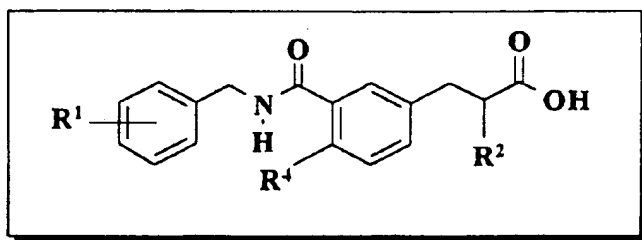


実施例	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
37	4-CF ₃	SPh	OCH ₃	C ₂ H ₅	517 (M ⁺)
38	4-CF ₃	SCH ₂ Ph	OCH ₃	C ₂ H ₅	531 (M ⁺)

(実施例 39-41)

実施例 20 と同様にして表 5 の化合物を得た。

<表 5>



実施例	R ¹	R ²	R ⁴	融点(°C)	示性式	元素分析(%)
39	4-CF ₃	SC ₂ H ₅	OCH ₃	155.0-157.0	C ₂₁ H ₂₂ F ₃ NO ₄ S	計算値:C57.13,H5.02,N3.17 実測値:C56.79,H4.89,N3.15
40	4-CF ₃	SPh	OCH ₃	130.0-131.5	C ₂₅ H ₂₂ F ₃ NO ₄ S	計算値:C61.34,H4.53,N2.86 実測値:C61.08,H4.45,N2.82
41	4-CF ₃	SCH ₂ Ph	OCH ₃	Foam	C ₂₁ H ₂₂ F ₃ NO ₄ S	計算値:C62.02,H4.80,N2.78 実測値:C62.39,H5.03,N2.72

(参考例 3)

5-アセトキシメチル-2-メトキシ安息香酸ベンジル

5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸(1.76g, 9.77mmol)、ベンジルプロミド(1.26ml, 10.3mmol)、炭酸水素カリウム(2.94g, 29.3mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド40mlを混合し室温にて4時間攪拌後不溶物を濾過した。濾液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮し、5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸ベンジルを定量的に得た。

質量分析値 m/z 270(M^+); 融点 58.5-59.5°C.

5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸ベンジル(1.10g, 4.07mmol)とメタノール 30ml を混合し、氷冷攪拌下水素化ホウ素ナトリウム(155mg, 4.10mmol)を少量ずつ加えた。氷冷下2時間攪拌後氷水中に注ぎ、1mol/l塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮し、1.11g(99%)の5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ安息香酸ベンジルを得た(本化合物は更に精製することなく次の反応に用いた)。

次に5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ安息香酸ベンジルと塩化メチレン100mlを混合し、氷冷攪拌下ピリジン(660ml, 8.16mmol)及び無水酢酸(460ml, 4.88mmol)、N,N-ジメチルアミノピリジン(25mg, 0.205mmol)を加え一晩攪拌した。反応液を1mol/l塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮し、1.27g(99%)の表題化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 314(M^+); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.08 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.31-7.50 (6H, m), 7.83 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

(実施例 42)

3-(3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチ

ルプロピオン酸メチル

5-アセトキシメチル-2-メトキシ安息香酸ベンジル(630mg, 2.00mmol)、メチルトリメチルシリルジメチルケテンアセタール(730mg, 4.02mmol)、乾燥塩化メチレン 25ml を混合しアルゴン雰囲気下過塩素酸マグネシウム(45mg, 0.202mmol)を加え 6 時間室温撹拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物はシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n-ヘキサン:酢酸エチル=8:1v/v)にて精製し、131mg(18%)の表題化合物を無色結晶として得た。質量分析値 m/z 356(M^+); 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 (6H, s), 2.79 (2H, s), 3.56 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.30-7.47 (5H, m), 7.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

(実施例 43)

3-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル

3-(3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル(310mg, 0.870mmol)をエタノールとテトラヒドロフランの 1:1 の比の混合溶媒 7ml に溶かし、10%パラジウム担持活性炭(20mg)を加え 5 時間常圧水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し、濾液を濃縮して 290mg(90%)の表題化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 266(M^+); 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (6H, s), 2.85 (2H, s), 3.68 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.94(1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.46-11.00 (1H, br s).

(実施例 44)

3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル

3-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル(204mg, 0.766mmol)、トリエチルアミン(135ml, 0.969mmol)、クロロ炭酸エチル(82.0ml, 0.843mmol)、4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(120ml, 0.842mmol)及び脱水ジクロロメタン 8ml を用い、実施例 7 と同様の操作を行うことにより、309mg(95%)の表題化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 423(M^+); 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (6H, s), 2.85 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.73 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.29 (1H, br s).

(実施例 45)

3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]-2,2-ジメチルプロピオン酸

3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル(300mg, 0.708mmol; 実施例 47)、エタノール (5ml)、10%水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) を用い、実施例 22 と同様の操作を行い 206mg (90%) 無色結晶の表題化合物を得た。融点 151.0~152.0°C;

質量分析値 m/z 409(M^+);

元素分析値 $C_{21}H_{22}F_3NO_4$ (409.40):

計算値 C, 61.61; H, 5.42; N, 3.42.

実測値 C, 61.68; H, 5.45; N, 3.48.;

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.06 (6H, s), 2.96 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.56 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.51-7.58 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.80 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 12.24 (1H, s).

(参考例 4)

(S)-4-ベンジル-3-ブチリル-2-オキサゾリジノン

(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン (2.26g, 15.0mmol) と脱水テトラヒドロフラン 30ml を混合し、アルゴン雰囲気下 -78°C に冷却した。攪拌下 1.6mol/l の *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (10.3ml, 16.5mmol) を 10 分以上かけて滴下し、そのまま 30 分攪拌した。次にブチリルクロリド (1.56ml, 15.0mmol) を脱水テトラヒドロフラン 30ml に溶かし 10 分以上かけて滴下し 30 分攪拌後室温にて 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え濃縮した。残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物はシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 *n*-ヘキサン:酢酸エチル=1:1v/v) にて精製し、3.64g (98%) の表題化合物を無色油状物として得た。
質量分析値 m/z 247(M^+).

(実施例 46)

(+)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸

(S)-4-ベンジル-3-ブチリル-2-オキサゾリジノン (1.65g, 6.68mmol) を脱水塩化メチレン 22ml に溶かし、アルゴン雰囲気下 -74°C に冷却した。トリエチルアミン (1.11ml, 8.02mmol) を加えた後 1.0mol/l のジブチルボリルトリフラートの塩化メチレン溶液 (7.35ml, 7.35mmol)

を15分かけて滴下し50分攪拌した。次に氷冷下で50分攪拌後 -75°C に冷却した。次に5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸ベンジル(1.81g, 6.68mmol)を脱水塩化メチレン56.5mlに溶かし20分かけて滴下した。 -75°C にて1.5時間攪拌後氷冷下2時間攪拌した。メタノール30ml、リン酸緩衝液16.7ml及び30%過酸化水素水7.3mlより成る混合液を加え更に 0°C にて30分攪拌した。反応液を水中に注ぎ塩化メチレン抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物はシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n-ヘキサン : 酢酸エチル=3:2v/v)にて精製し、1.36g(39%)の(4S)-3-[3-(3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシフェニル)-2-エチル-3-ヒドロキシプロピオニル]-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(4S)-3-[3-(3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシフェニル)-2-エチル-3-ヒドロキシプロピオニル]-4-ベンジル-2-オキサゾリジノンを微黄色アモルファスとして得た。

質量分析値 m/z 518(M+1)⁺.

次に(4S)-3-[3-(3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシフェニル)-2-エチル-3-ヒドロキシプロピオニル]-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(1.35g, 2.61mmol)とトリフルオロ酢酸22mlを氷冷下混合し、トリエチルシラン(3.95ml, 26.1mmol)を5分かけて加えた。氷冷下1時間攪拌し次に室温で4日間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物を0.5mol/l水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで洗浄した。水層を酸性とし塩化メチレン抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮して1.34gの粗製の(4S)-3-[3-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-エチルプロピオニル]-4-ベンジル-2-オキサゾリジノンを黄色油状物として得た。この化合物は更に精製することなく次の反応に用いた。

粗製の(4S)-3-[3-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-エチルプロピオニル]-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(1.34g)、トリエチルアミン(435ml, 3.13mmol)、クロロ炭酸エチル(275ml, 2.87mmol)、

4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(686mg, 3.92mmol)及び塩化メチレン 33ml を用い、実施例 7 と同様の操作を行うことにより 860mg(58%)の(4S)-3-[2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオニル]-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン を無色粉末として得た。

質量分析値 m/z 568(M^+); 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.58-1.65 (1H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 2.71 (1H, dd, $J = 13.2, 9.8$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 13.2, 6.4$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 13.7, 8.3$ Hz), 3.30 (1H, dd, $J = 13.7, 2.9$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.98-4.07 (3H, m), 4.61-4.67 (1H, m), 4.71 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.20-7.37 (6H, m), 7.44 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.24 (1H, t, $J = 5.9$ Hz).

(4S)-3-[2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオニル]-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(860mg, 1.51mmol)及びテトラヒドロフランと水との混合溶媒(4:1v/v)8ml を混合しアルゴン置換後氷冷した。攪拌下 30%過酸化水素水 611ml を 2 分で加え、更に水酸化リチウム 1 水和物 101mg を水 2.7ml に溶かし 2 分かけて加えた。1 時間氷冷攪拌後亜硫酸ナトリウム 7 水和物を 4ml の水に溶かして加え 0°C で 5 分攪拌した。5%塩酸水溶液中に反応液を注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物に酢酸エチルと n-ヘキサンを加え結晶化させ、125mg(20%) の表題化合物を無色プリズム晶として得た。

融点 128.0~130.0°C; 質量分析値 m/z 409(M^+);

元素分析値 $C_{21}H_{22}F_3NO_4$ (409.40):

計算値 C, 61.61; H, 5.42; N, 3.42.

実測値 C, 61.48; H, 5.40; N, 3.41.;

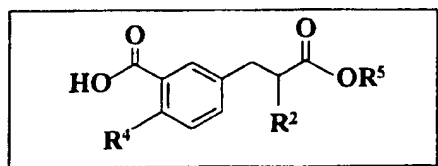
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.55-1.71 (2H, m), 2.61-2.67 (1H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 13.7, 6.4$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.73 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.32 (1H, t, $J = 5.9$ Hz).

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} +23^\circ$ (C 0.4, MeOH); 光学純度 88% e.e. (Chiral PAC AD を用いた HPLC 分析による)

(実施例 47-48)

実施例 1 と同様にして表 6 の化合物を得た。

<表 6>

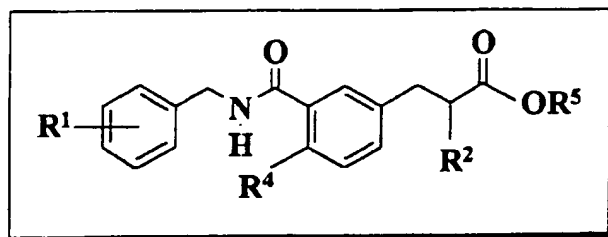


実施例	R ²	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
47	<i>i</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	294 (M ⁺)
48	<i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	C ₂ H ₅	308 (M ⁺)

(実施例 49-94)

実施例 7 と同様にして表 7 の化合物を得た。

<表 7>



実施例	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
49	4-CF ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	451 (M ⁺)
50	4-OPh	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)
51	4-OCH ₂ Ph	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
52	4-Ph	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	459 (M ⁺)
53	4-CF ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	451 (M ⁺)
54	4-OPh	<i>i</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)
55	4-OCH ₂ Ph	<i>i</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
56	4-Ph	<i>i</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	459 (M ⁺)
57	4-CF ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	C ₂ H ₅	465 (M ⁺)
58	4-OPh	<i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
59	4-OCH ₂ Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	C ₂ H ₅	503 (M ⁺)
60	4-Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	C ₂ H ₅	473 (M ⁺)
61	2-OPh	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	461 (M ⁺)
62	3-OPh	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	461 (M ⁺)
63	2-OPh	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)
64	3-OPh	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)

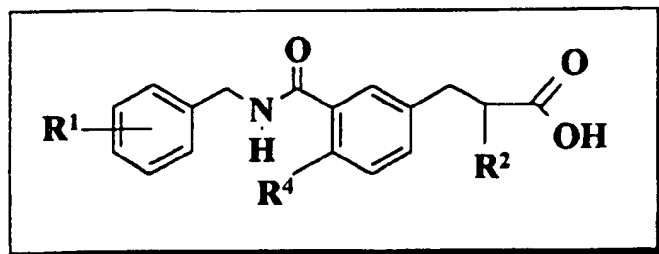
実施例	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
65	4-OPh (4-CH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)
66	4-OPh (3-CH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)
67	4-OPh (2-CH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)
68	4-OPh (4-Cl)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	495 (M ⁺)
69	4-OPh (3-Cl)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	495 (M ⁺)
70	4-OPh (4-F)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	479 (M ⁺)
71	4-OPh (4-Br)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	539 (M ⁺)
72	4-OPh (4-OCH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	491 (M ⁺)
73	4-OPh (3-OCH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	491 (M ⁺)
74	4-OPh (2-OCH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	491 (M ⁺)
75	4-OPh (4-CH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
76	4-OPh (3-CH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
77	4-OPh (2-CH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
78	4-OPh (3-Cl)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	509 (M ⁺)
79	4-OPh (4-OCH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	505 (M ⁺)
80	4-OPh (3-OCH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	505 (M ⁺)
81	4-OPh (2-OCH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	505 (M ⁺)

実施例	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
82	4-OPh (4-F)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	493 (M ⁺)
83	4-OPh (4-Br)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	553 (M ⁺)
84	4-OCF ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	467 (M ⁺)
85	4-CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	397 (M ⁺)
86	4-OCH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	413 (M ⁺)
87	4-Ph (4-Cl)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	493 (M ⁺)
88	4-Ph (4-CH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	473 (M ⁺)
89	4-Ph (4-OCH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
90	4-OCH ₂ Ph (4-Cl)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	523 (M ⁺)
91	4-OCH ₂ Ph (4-CH ₃)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	503 (M ⁺)
92	4-OPh (2-F)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	493 (M ⁺)
93	4-OPh (2-OC ₂ H ₅)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	519 (M ⁺)
94	4-OPh (2-C ₂ H ₅)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	503 (M ⁺)

(実施例 95 - 141)

実施例 20 と同様にして表 8 の化合物を得た。

<表 8>



実施例	R ¹	R ²	R ⁴	融点(°C)	示性式	元素分析(%)
95	4-CF ₃	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	147	C ₂₂ H ₂₄ F ₃ NO ₄	計算値:C62.40,H5.71,N3.31 実測値:C62.33,H5.65,N3.39
96	4-OPh	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	117	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値:C72.46,H6.53,N3.13 実測値:C72.31,H6.56,N3.28
97	4-OCH ₂ Ph	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	111-112	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅	計算値:C72.86,H6.77,N3.03 実測値:C72.77,H6.76,N3.10
98	4-Ph	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	160-162	C ₂₇ H ₂₉ NO ₄ · 1/10H ₂ O	計算値:C74.84,H6.79,N3.23 実測値:C74.76,H6.81,N3.37
99	4-CF ₃	i-C ₃ H ₇	OCH ₃	174-175	C ₂₂ H ₂₄ F ₃ NO ₄	計算値:C62.40,H5.71,N3.31 実測値:C62.42,H5.81,N3.34
100	4-OPh	i-C ₃ H ₇	OCH ₃	146-147	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値:C72.46,H6.53,N3.13 実測値:C72.43,H6.60,N3.15
101	4-OCH ₂ Ph	i-C ₃ H ₇	OCH ₃	139-140	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅	計算値:C72.86,H6.77,N3.03 実測値:C72.75,H6.75,N3.07
102	4-Ph	i-C ₃ H ₇	OCH ₃	157	C ₂₇ H ₂₉ NO ₄	計算値:C75.15,H6.77,N3.25 実測値:C75.02,H6.75,N3.22
103	4-CF ₃	n-C ₄ H ₉	OCH ₃	150	C ₂₃ H ₂₆ F ₃ NO ₄	計算値:C63.15,H5.99,N3.20 実測値:C63.25,H5.95,N3.26
104	4-OPh	n-C ₄ H ₉	OCH ₃	141-143	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅	計算値:C72.86,H6.77,N3.03 実測値:C72.69,H6.82,N3.05
105	4-OCH ₂ Ph	n-C ₄ H ₉	OCH ₃	137-138	C ₂₉ H ₃₃ NO ₅ · 1/10H ₂ O	計算値:C72.96,H7.01,N2.93 実測値:C72.85,H7.01,N2.99
106	4-Ph	n-C ₄ H ₉	OCH ₃	135-136	C ₂₈ H ₃₁ NO ₄	計算値:C75.48,H7.01,N3.14 実測値:C75.33,H7.02,N3.23

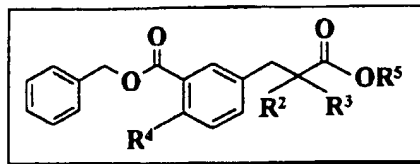
実施例	R ¹	R ²	R ⁴	融点(°C)	示性式	元素分析(%)
107	4-OPh (4-CH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	126-127	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値;C72.46,H6.53,N3.13 実測値;C72.27,H6.53,N3.10
108	4-OPh (3-CH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	120-121	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値;C72.46,H6.53,N3.13 実測値;C72.47,H6.48,N3.10
109	4-OPh (2-CH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	142-143	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値;C72.46,H6.53,N3.13 実測値;C72.46,H6.53,N3.13
110	4-OPh (4-Cl)	C ₂ H ₅	OCH ₃	143-144	C ₂₆ H ₂₆ ClNO ₅	計算値;C66.73,H5.60,N2.99 実測値;C66.52,H5.64,N2.97
111	4-OPh (3-Cl)	C ₂ H ₅	OCH ₃	131-132	C ₂₆ H ₂₆ ClNO ₅	計算値;C66.73,H5.60,N2.99 実測値;C66.68,H5.56,N3.00
112	4-OPh (4-F)	C ₂ H ₅	OCH ₃	137-139	C ₂₆ H ₂₆ FNO ₅	計算値;C69.17,H5.80,N3.10 実測値;C69.09,H5.85,N3.12
113	4-OPh (4-Br)	C ₂ H ₅	OCH ₃	148-149	C ₂₆ H ₂₆ BrNO ₅	計算値;C60.95,H5.11,N2.73 実測値;C61.02,H5.09,N2.78
114	4-OPh (4-OCH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	124-125	C ₂₇ H ₂₉ NO ₆	計算値;C69.96,H6.31,N3.02 実測値;C69.68,H6.29,N3.06
115	4-OPh (3-OCH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	112-113	C ₂₇ H ₂₉ NO ₆	計算値;C69.96,H6.31,N3.02 実測値;C69.75,H6.25,N3.04
116	4-OPh (2-OCH ₃)	C ₂ H ₅	OCH ₃	124-125	C ₂₇ H ₂₉ NO ₆ · 1/10H ₂ O	計算値;C69.69,H6.33,N3.01 実測値;C69.53,H6.32,N2.93
117	4-OPh (4-CH ₃)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	139-141	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅	計算値;C72.86,H6.77,N3.03 実測値;C72.63,H6.78,N3.10
118	4-OPh (3-CH ₃)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	102-103	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅ · 1/10H ₂ O	計算値;C72.58,H6.79,N3.02 実測値;C72.41,H6.82,N3.02
119	4-OPh (2-CH ₃)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	114	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅	計算値;C72.86,H6.77,N3.03 実測値;C72.83,H6.83,N3.12
120	4-OPh (3-Cl)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	101-102	C ₂₇ H ₂₆ ClNO ₅	計算値;C67.28,H5.86,N2.91 実測値;C67.23,H5.80,N2.90
121	4-OPh (4-OCH ₃)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	124-125	C ₂₈ H ₃₁ NO ₆	計算値;C70.42,H6.54,N2.93 実測値;C70.36,H6.57,N2.99
122	4-OPh (3-OCH ₃)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	92-93	C ₂₈ H ₃₁ NO ₆	計算値;C70.42,H6.54,N2.93 実測値;C70.13,H6.64,N2.87
123	4-OPh (2-OCH ₃)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	124-125	C ₂₈ H ₃₁ NO ₆ · 1/10H ₂ O	計算値;C70.16,H6.56,N2.92 実測値;C70.07,H6.61,N2.92

実施例	R ¹	R ²	R ⁴	融点(°C)	示性式	元素分析(%)
124	4-OPh (4-F)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	148-149	C ₂₇ H ₂₈ FNO ₅	計算値:C69.66,H6.06,N3.01 実測値:C69.36,H6.06,N3.02
125	4-OPh (4-Br)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	153-154	C ₂₇ H ₂₈ BrNO ₅	計算値:C61.60,H5.36,N2.66 実測値:C61.57,H5.31,N2.70
126	4-OCF ₃	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	126-127	C ₂₂ H ₂₄ F ₃ NO ₅	計算値:C60.13,H5.51,N3.19 実測値:C59.86,H5.50,N3.16
127	4-CH ₃	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	115-116	C ₂₂ H ₂₇ NO ₄	計算値:C71.52,H7.37,N3.79 実測値:C71.30,H7.36,N3.74
128	4-OCH ₃	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	149-150	C ₂₂ H ₂₇ NO ₅ · 1/10H ₂ O	計算値:C68.23,H7.08,N3.62 実測値:C68.21,H7.10,N3.60
129	4-Ph (4-Cl)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	163-164	C ₂₇ H ₂₈ ClNO ₄	計算値:C69.59,H6.06,N3.01 実測値:C69.55,H6.03,N3.03
130	4-Ph (4-CH ₃)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	155-156	C ₂₈ H ₃₁ NO ₄	計算値:C75.48,H7.01,N3.14 実測値:C75.46,H7.05,N3.10
131	4-Ph (4-OCH ₃)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	146-147	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅	計算値:C72.86,H6.77,N3.03 実測値:C72.77,H6.77,N3.01
132	4-OCH ₂ Ph (4-Cl)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	128-129	C ₂₈ H ₃₀ ClNO ₅	計算値:C67.80,H6.10,N2.82 実測値:C67.78,H6.05,N2.85
133	4-OCH ₂ Ph (4-CH ₃)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	118-119	C ₂₉ H ₃₃ NO ₅	計算値:C73.24,H6.99,N2.95 実測値:C73.11,H6.90,N2.96
134	4-CF ₃	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	119-120	C ₂₂ H ₂₄ F ₃ NO ₄	計算値:C62.40,H5.71,N3.31 実測値:C62.33,H5.70,N3.32
135	2-OPh	C ₂ H ₅	OCH ₃	146-147	C ₂₆ H ₂₇ NO ₅	計算値:C72.04,H6.28,N3.23 実測値:C71.90,H6.32,N3.23
136	2-OPh	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	111-113	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値:C72.46,H6.53,N3.13 実測値:C72.53,H6.49,N3.11
137	3-OPh	C ₂ H ₅	OCH ₃	91-92	C ₂₆ H ₂₇ NO ₅	計算値:C72.04,H6.28,N3.23 実測値:C71.93,H6.24,N3.29
138	3-OPh	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	111-112	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値:C72.46,H6.53,N3.13 実測値:C72.40,H6.59,N3.17
139	4-OPh (2-F)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	105-106	C ₂₇ H ₂₈ FNO ₅	計算値:C69.66,H6.06,N3.01 実測値:C69.66,H6.05,N3.05
140	4-OPh (2-OC ₂ H ₅)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	121-123	C ₂₉ H ₃₃ NO ₆ · 1/10H ₂ O	計算値:C70.60,H6.78,N2.84 実測値:C70.33,H6.78,N2.84
141	4-OPh (2-C ₂ H ₅)	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	113-115	C ₂₉ H ₃₃ NO ₅	計算値:C73.24,H6.99,N2.95 実測値:C73.10,H6.98,N3.04

(実施例 142-144)

実施例 42 と同様にして表 9 の化合物を得た。

<表 9>

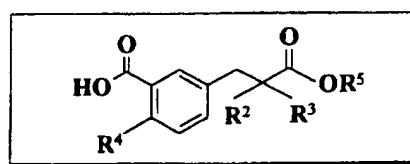


実施例	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
142	CH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	384 (M ⁺)
143	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	398 (M ⁺)
144	CH ₂ CF ₃	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	424 (M ⁺)

(実施例 145 - 147)

実施例 43 と同様にして表 10 の化合物を得た。

<表 10>

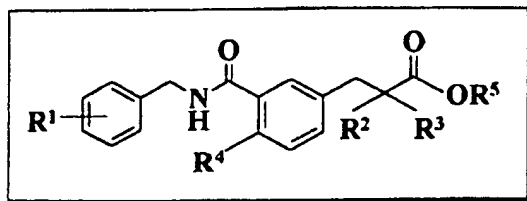


実施例	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
145	CH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	294 (M ⁺)
146	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	308 (M ⁺)
147	CH ₂ CF ₃	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	334 (M ⁺)

(実施例 148-153)

実施例 44 と同様にして表 11 の化合物を得た。

<表 11>

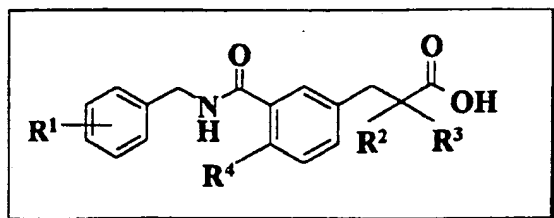


実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
148	4-CF ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	465 (M ⁺)
149	4-OPh	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	489 (M ⁺)
150	4-CF ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	451 (M ⁺)
151	4-OPh	CH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	475 (M ⁺)
152	4-CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	491 (M ⁺)
153	4-OPh	CH ₂ CF ₃	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	515 (M ⁺)

(実施例 154-159)

実施例 20 と同様にして表 12 の化合物を得た。

<表 12>



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	融点(°C)	示性式	元素分析(%)
154	4-CF ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OCH ₃	156-157	C ₂₃ H ₂₆ F ₃ NO ₄	計算値:C63.15,H5.99,N3.20 実測値:C63.04,H5.93,N3.16
155	4-OPh	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OCH ₃	144-145	C ₂₆ H ₃₁ NO ₅ · 1/4H ₂ O	計算値:C72.16,H6.81,N3.01 実測値:C72.04,H6.81,N3.07
156	4-CF ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	167-168	C ₂₂ H ₂₄ F ₃ NO ₄	計算値:C62.40,H5.71,N3.31 実測値:C62.33,H5.78,N3.30
157	4-OPh	CH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	142-143	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	計算値:C72.46,H6.53,N3.13 実測値:C72.38,H6.43,N3.09
158	4-CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	OCH ₃	120-121	C ₂₁ H ₁₆ F ₆ NO ₄	計算値:C54.43,H4.13,N3.02 実測値:C54.37,H4.19,N3.07
159	4-OPh	CH ₂ CF ₃	H	OCH ₃	119-120	C ₂₆ H ₂₄ F ₃ NO ₅	計算値:C64.06,H4.96,N2.87 実測値:C63.96,H5.04,N2.90

(実施例 160)

[3(2S),4S]-3-[2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオニル]-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン

(±)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸(特願平11-162235)(26.8g, 65.6mmol)と脱水テトラヒドロフラン 34ml をアルゴン雰囲気下混合し、氷冷攪拌下トリエチルアミン(9.14ml, 65.8mmol)、ピバロイルクロライド(8.07ml, 65.6mmol)を滴下し、その後室温で1.5時間攪拌して混合酸無水物を合成した。一方、別の容器にて氷冷下 t-ブトキシドカリウム(8.83g, 78.7mmol)と脱水テ

トラヒドロフラン 88ml をアルゴン雰囲気下混合し、(S)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(13.9g, 78.7mmol)を脱水テトラヒドロフラン 70ml に溶かして滴下した。滴下終了後 45 分攪拌した。次に先に合成した混合酸無水物の懸濁液をアルゴン気流下濾過しながら滴下した。滴下終了後反応液を濃縮後水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液は 5%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2v/v、次に塩化メチレン:メタノール=15:1v/v)にて精製し、15.2g(41%)のジアステレオマー混合物を得た。この混合物にジイソプロピルエーテル及びエーテルを加え加熱溶解させた後放置した。析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後乾燥し 5.62g(15%)の目的化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 568(M^+).

(実施例 161)

(S)-(+)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸

[3(2S),4S]-3-[2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオニル]-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(90.9g, 0.160mol)とテトラヒドロフランと水の混合溶媒(4:1v/v)802ml に溶解し、アルゴン置換後氷冷した。攪拌下 30%過酸化水素水(63.7ml, 0.630mol)を 5 分で滴下した。次に水酸化リチウム・一水和物(10.7g, 0.256mol)を 267ml の水に溶かし 5 分で滴下した。更に氷冷下 1 時間攪拌した。反応液に 64%亜硫酸水素ナトリウム(102g, 0.627mol)を 401ml の水に溶かし滴下した。反応液を濃縮し、残留物を氷水中に注ぎ、5%塩酸を加え酸

性とした後塩化メチレン抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物を酢酸エチル及び n-ヘキサンに加熱溶解させ放置した。析出した結晶を濾取し乾燥した。更に濾液より二番晶を得た。一番晶と二番晶を合わせ n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (4:1v/v) で懸濁洗浄後乾燥し 52.4 g (80%) の目的化合物を無色結晶性粉末として得た。

融点 128–130°C;

質量分析値 m/z 409(M^+);

元素分析値 (%) $C_{21}H_{22}F_3NO_4$ (409.40):

計算値 C, 61.61; H, 5.42; N, 3.42.

実測値 C, 61.41; H, 5.44; N, 3.41.;

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (3H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 1.54–1.70 (2H, m), 2.58–2.65 (1H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 13.7, 6.3$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 13.7, 8.3$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.38 (1H, br s), 4.72 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.34 (1H, t, $J = 5.9$ Hz).

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} +24^\circ$ (C 0.8, MeOH);

光学純度 99% e.e. (CHIRAL1 PAK AD 0.0046 \times 0.25m, 溶出液; n-ヘキサン: イソプロパノール: トリフルオロ酢酸 = 80:20:0.2, 検出波長; 298nm, カラム温度; 30°C, 流速; 1.00ml/min).

(実施例 162)

(R)-3-(1-バレロイル)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン

t-ブトキシドカリウム (2.47g, 22.0mmol) と脱水テトラヒドロフラン 50ml をアルゴン雰囲気下混合し、氷冷攪拌下 (R)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン (3.55g, 20.0mmol) を脱水テトラヒドロフラン 30ml

に溶かして滴下した。30 分氷冷攪拌後 n-バレロイルクロライド (2.60ml, 21.9mmol) を脱水テトラヒドロフラン 20ml に溶かして滴下した。滴下終了後 1 時間攪拌し、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出液は水、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1v/v)にて精製し、5.06g(97%)の目的化合物を微黄色油状物として得た。

質量分析値 m/z 261(M^+)。

(実施例 163)

5-プロモメチル-2-メトキシ安息香酸ベンジル

5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ安息香酸ベンジル(特願平 11-162235)(15.5g, 56.9mmol)と脱水エーテル 300ml を混合し、氷冷攪拌下三臭化リン(2.0ml, 21.1mmol)を滴下し、さらに 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加えエーテル層を分別した。エーテル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた結晶をジイソプロピルエーテルより再結晶し 12.7g(66%)の目的化合物を無色プリズム晶として得た。

質量分析値 m/z 334、336(M^+)。

(実施例 164)

[3(2S),4R]-3-[2-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]プロピオニル]-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン

(R)-3-(1-バレロイル)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(3.56g, 13.6mmol)と脱水テトラヒドロフラン 70ml をアルゴン雰囲気下混合

し、 -78°C に冷却した。攪拌下 1 mol/l のナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン溶液(15.0ml , 15.0mmol)を滴下した。滴下終了後 -78°C にて1時間攪拌した後5-ブロモメチル-2-メトキシ安息香酸ベンジル(5.04g , 15.0mmol)の脱水テトラヒドロフラン溶液(20ml)を滴下した。滴下終了後 -78°C にて3時間攪拌し次いで $-35\sim-40^{\circ}\text{C}$ で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後酢酸エチルにて抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n -ヘキサン:酢酸エチル= $4:1\text{v/v}$)にて精製し、 6.11g (87%)の目的化合物を無色油状物として得た。質量分析値 m/z $515(\text{M}^+)$ 。

(実施例 165)

[3(2S),4R]-3-[2-エチル-3-[4-メトキシ-3-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]プロピオニル]-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン

実施例 164 と同様にして表題化合物を無色油状物として得た。質量分析値 m/z $501(\text{M}^+)$ 。

(実施例 166)

[5(2S,4'R)]-2-メトキシ-5-[[2-(2-オキソ-4-ベンジルオキサゾリジン-3-イル)カルボニル]ベンチル]安息香酸

[3(2S),4R]-3-[2- n -プロピル-3-[4-メトキシ-3-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]プロピオニル]-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(20.9g , 40.5mmol)、10%パラジウム担持活性炭 2.00g と酢酸エチル 200ml を混合し、初気圧 294kPa の水素圧で接触還元を行った。反応終了後触媒を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。反応液と洗浄液を合わせ濃縮して 17.2g (100%)の目的物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 425(M^+).

(実施例 167)

[5(2S,4'R)]-2-メトキシ-5-[[2-(2-オキソ-4-ベンジルオキサゾリジン-3-イル)カルボニル]ブチル]安息香酸

実施例 166 と同様にして表題化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 411(M^+).

(実施例 168)

[3(2S),4R]-3-[2-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[(4-フェノキシフェニル)メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオニル]-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン

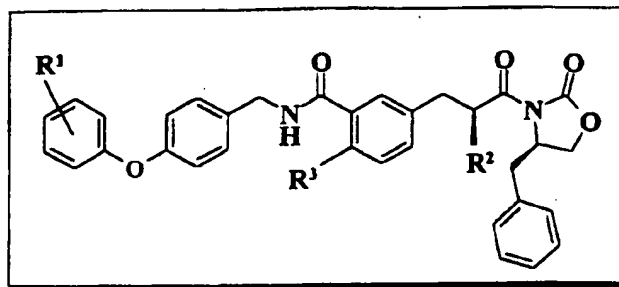
[5(2S,4'R)]-2-メトキシ-5-[[2-(2-オキソ-4-ベンジルオキサゾリジン-3-イル)カルボニル]ペンチル]安息香酸(12.1g, 28.4mmol)、トリエチルアミン(10.0ml, 71.7mmol)及びジクロロメタン 200ml を混合し氷冷攪拌下クロロ炭酸エチル(3.05ml, 31.3mmol)滴下した。0°C で20分攪拌後4-フェノキシベンジルアミン塩酸塩(7.37g, 31.3mmol)を少量ずつ加えた。0°C で1時間攪拌後室温にて4時間攪拌した。反応液を0.1mol/l塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n-ヘキサン:酢酸エチル=7:3v/v)にて精製し、16.1g(93%)の目的化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 606(M^+).

(実施例 169-173)

実施例 168 と同様にして表 13 に示す化合物を得た。

<表 13>



実施例	R ¹	R ²	R ³	質量分析値 (m/z)
169	2-OCH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	622 (M ⁺)
170	2-OCH ₃	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	636 (M ⁺)
171	3-OCH ₃	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	636 (M ⁺)
172	4-F	C ₂ H ₅	OCH ₃	610 (M ⁺)
173	4-F	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	624 (M ⁺)

(実施例 174)

(S)-(+)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[(4-フルオロフェノキシフェニル)メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸

[3(2S),4R]-3-[2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[(4-フルオロフェノキシフェニル)メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオニル]-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(2.02g, 3.31mol)とテトラヒドロフランと水の混合溶媒(4:1v/v)18mlに溶解し、アルゴン置換後氷冷

した。攪拌下 30%過酸化水素水(1.34ml, 13.2mmol)を 5 分で滴下した。次に水酸化リチウム(222mg, 5.30mmol)を 6ml の水に溶かし 5 分で滴下した。更に氷冷下 1 時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム(1.37g, 13.2mmol)を 9ml の水に溶かし滴下した。そのまま 30 分攪拌した。反応液を水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテル:酢酸=40:1v/v を用いて精製し 1.08g(収率 73%)の目的化合物を無色結晶として得た。

融点 95-96°C;

質量分析値 m/z 451(M⁺);

元素分析値(%) C₂₆H₂₆FNO₅ (451.49):

計算値 C, 69.17; H, 5.80; N, 3.10.

実測値 C, 69.06; H, 5.73; N, 3.17.;

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.54-1.69 (2H, m), 2.60-2.65 (1H, m), 2.75 (1H, dd, J = 13.7, 6.4 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 13.7, 7.8 Hz), 3.89 (3H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.89-7.04 (7H, m), 7.28-7.32 (3H, m), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.24 (1H, t, J = 5.9 Hz).

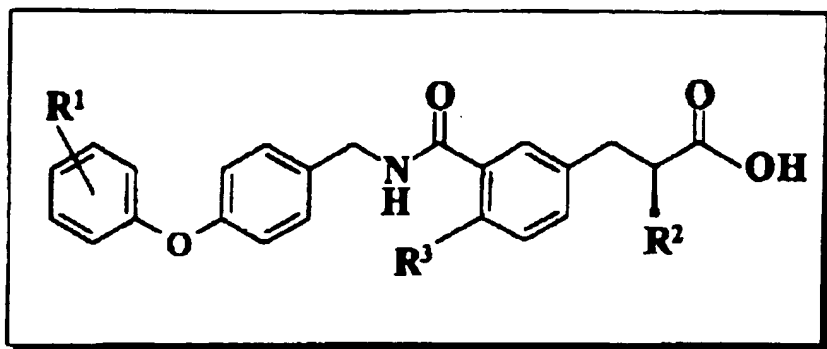
比旋光度 [α]_D²⁸ +31°(C 0.8, MeCN);

光学純度 97% e.e.(CHIRAL1 PAK OJ, 0.0046×0.25m, 溶出液; n-ヘキサン:イソプロパノール:トリフルオロ酢酸=90:10:0.1, 検出波長; 254nm, カラム温度; 40°C, 流速; 1.00ml/min).

(実施例 175-179)

実施例 174 と同様にして表 14 に示す化合物を得た。

<表 14>



実施例	R ¹	R ²	R ³	融点(°C)	示性式
175	2-OCH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	121-122	C ₂₇ H ₂₉ NO ₆
176	2-OCH ₃	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	98-99	C ₂₈ H ₃₁ NO ₆
177	3-OCH ₃	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	70-71	C ₂₈ H ₃₁ NO ₆
178	H	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	85-86	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅
179	4-F	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	126-127	C ₂₇ H ₂₈ FNO ₅

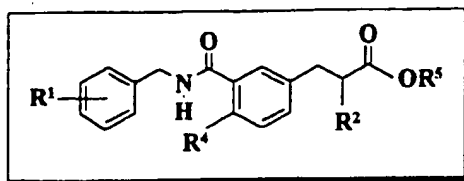
実施例	元素分析(%)	旋光度($[\alpha]_D$)	光学純度 (e.e.)
175	計算値 ; C69.96,H6.31,N3.02	+28°	99%
	実測値 ; C69.77,H6.28,N3.09	(C 0.57,MeCN)	
176	計算値 ; C70.42,H6.54,N2.93	+22°	96%
	実測値 ; C70.34,H6.60,N3.10	(C 0.50,MeCN)	
177	計算値 ; C70.42,H6.54,N2.93	+22°	98%
	実測値 ; C70.52,H6.54,N3.06	(C 0.53,MeCN)	
178	計算値 ; C72.46,H6.53,N3.13	+23°	97%
	実測値 ; C72.42,H6.54,N3.19	(C 0.54,MeCN)	
179	計算値 ; C69.66,H6.06,N3.01	+23°	100%
	実測値 ; C69.55,H6.07,N3.06	(C 0.52,MeCN)	

(光学純度測定は実施例 177、178 及び 179 は実施例 174 と同条件、実施例 175、176 は溶出液に n-ヘキサン：イソプロパノール：トリフルオロ酢酸 = 85:15:0.1 の混合溶媒を用い、他は実施例 174 と同条件である)。

(実施例 180-188)

実施例 7 と同様にして表 15 の化合物を得た。

<表 15>

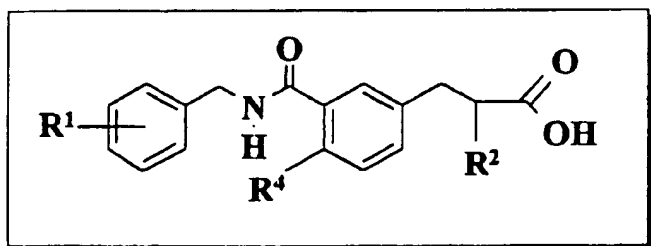


実施例	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (m/z)
180	3-CF ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	437 (M ⁺)
181	4-OCF ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	453 (M ⁺)
182	2-OCH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	399 (M ⁺)
183	3-OCH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	399 (M ⁺)
184	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	399 (M ⁺)
185	4-OPh (4-OC ₂ H ₅)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	505 (M ⁺)
186	4-OPh (4-OC ₃ H ₇)	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	399 (M ⁺)
187	4-OPh (4-OC ₂ H ₅)	<i>n</i> C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	399 (M ⁺)
188	4-OPh (4-OC ₃ H ₇)	<i>n</i> C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₂ H ₅	399 (M ⁺)

(実施例 189-197)

実施例 20 と同様にして表 16 の化合物を得た。

<表 16>



実施例	R ¹	R ²	R ⁴	融点(°C)	示性式	元素分析(%)
189	3-CF ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	144-146	C ₂₁ H ₂₂ F ₃ NO ₄	計算値:C60.72,H5.50,N3.37 実測値:C60.87,H5.31,N3.43
190	4-OCF ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	135-137	C ₂₁ H ₂₂ F ₃ NO ₅	計算値:C59.29,H5.21,N3.29 実測値:C58.91,H5.08,N3.34
191	2-OCH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	120-121	C ₂₁ H ₂₅ NO ₅ · 1/10H ₂ O	計算値:C67.58,H6.81,N3.75 実測値:C67.32,H6.74,N3.73
192	3-OCH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	103-105	C ₂₁ H ₂₅ NO ₅ · 1/2H ₂ O	計算値:C66.30,H6.89,N3.68 実測値:C66.53,H6.67,N3.81
193	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	143-144	C ₂₁ H ₂₅ NO ₅ · 1/3H ₂ O	計算値:C66.83,H6.86,N3.71 実測値:C66.85,H6.69,N3.76
194	4-OPh (4-OC ₂ H ₅)	C ₂ H ₅	OCH ₃	124-125	C ₂₉ H ₃₁ NO ₆	計算値:C70.86,H6.77,N2.85 実測値:C70.69,H6.71,N2.89
195	4-OPh (4-OnC ₃ H ₇)	C ₂ H ₅	OCH ₃	114-116	C ₂₉ H ₃₃ NO ₆	計算値:C71.27,H6.98,N2.77 実測値:C71.09,H6.92,N2.87
196	4-OPh (4-OC ₂ H ₅)	n- C ₃ H ₇	OCH ₃	123-125	C ₂₉ H ₃₃ NO ₆	計算値:C71.27,H6.98,N2.77 実測値:C71.02,H6.95,N2.97
197	4-OPh (4-OnC ₃ H ₇)	n- C ₃ H ₇	OCH ₃	120-121	C ₃₀ H ₃₅ NO ₆	計算値:C71.65,H7.18,N2.70 実測値:C71.35,H7.17,N2.85

[生物活性]

(試験例 1) ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)αに対する転写活性化試験

10%脱脂牛血清を含むダルベッコ変法イーグル培地(FCS/DMEM)にて培養した CHO 細胞に、酵母の転写因子の DNA 結合領域とヒト型 PPAR α のリガンド結合領域(Biochemistry, 1993, 32, 5598)との融合蛋白質を発現する受容体プラスミド及びそのレポータープラスミド(STRATAGENE 社)、及び内部標準用のウミシイタケルシフェラーゼプラスミド(Promega 社)をリポフェクトアミンにて無血清状態にてコトランスフェクションした。その後 10%SFCS/DMEM 中で被検化合物及び対照化合物である(8S)-HETE を添加して 24 時間後に両ルシフェラーゼ活性を測定し、内部標準により補正した。

結果を表 17 に示す。これらの結果より、本発明化合物はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α に対して強力な転写活性化作用

を有することが示された。

(試験例2) ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR) α に対する結合試験

ヒスチジンタグ付きヒト PPAR α -リガンド結合領域(His-hPPAR α -LBD)のタンパク質を発現するプラスミドを大腸菌(JM-109)に感染させて培養し、目的タンパク質を回収、精製した。 $[^3\text{H}]$ -5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド(アマシャム)及び被検化合物及び対照化合物である(8S)-HETEを種々の濃度で His-hPPAR α -LBD タンパク質と共に 50mmol/l 塩化カリウム及び 10mmol/l ジチオスレイトールを含む 10mmol/l トリス塩酸緩衝液(pH 7.4)中にて室温で 45 分間インキュベートした。反応後タンパク質に結合した $[^3\text{H}]$ -5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミドの量を液体シンチレーションカウンターにより測定した。

結果を表 17 に示す。これらの結果より、本発明化合物はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α に対して強力な結合活性を有することが示された。

<表 17>

実施例	転写活性化作用	結合活性
	EC ₅₀ (μ mol/l)	EC ₅₀ (μ mol/l)
20	0.0115	0.19
22	0.11	0.43
23	0.024	0.74
24	0.18	0.56
30	0.20	0.84
(8S)-HETE	1.30	0.17

(試験例 3) 脂質低下作用試験

SD系雄性ラット（日本チャールス・リバー）を飼料（日本クレア）で8週齢から飼育した後11週齢から試験を開始した。2日間絶食後試験化合物及び対照化合物であるベザフィブレート（30mg/kg）を0.5%アラビアゴム溶液に懸濁して一日一回4日間連続経口投与した。投与期間中の飼料はAIN-93M改変フルクトース負荷食（オリエンタル酵母）を使用した。4日間投与後に尾静脈から採血して血中トリグリセライド、総コレステロール及び遊離脂肪酸値を酵素法で測定した。

血中トリグリセライド、総コレステロール及び遊離脂肪酸の低下率はそれぞれビヒクル対照群の平均血中トリグリセライド量（または平均総コレステロール量、遊離脂肪酸量）から薬物投与群の平均血中トリグリセライド量（または平均総コレステロール量、遊離脂肪酸量）を引いた数値のビヒクル対照群の平均血中トリグリセライド量（または平均総コレステロール量、遊離脂肪酸量）に対する割合を求めることで算出した。

結果を表18に示す。これらの結果から明らかなように、本発明化合物は優れた血中脂質（コレステロール及び中性脂質）低下作用を有

することが示された。

<表 18>

実施例	用量 (mg/kg)	低下率 (%)		
		遊離脂肪酸	総コレステロール	血中トリグリセライド
20	10	77	25	53
20	30	53	55	56
ベザフィブレート	30	37	49	64

(試験例 4) ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR) α に対する転写活性化試験

試験例 1 で示したヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR) α に対する転写活性化試験を行い、表 19 に示す結果を得た。

<表 19>

実施例	転写活性化作用
	EC ₅₀ (μ mol/l)
174	0.024
178	0.094
179	0.0092

これらの結果より、本発明化合物はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α に対して強力な転写活性化作用を有することが示さ

れた。

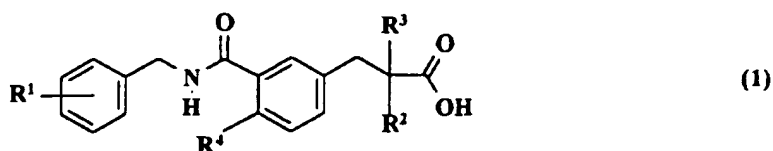
[結果]

上述の結果から、本発明の置換フェニルプロピオン酸誘導体は優れたヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用、血中脂質(コレステロール及び中性脂質)低下作用を有する新規な化合物群である。

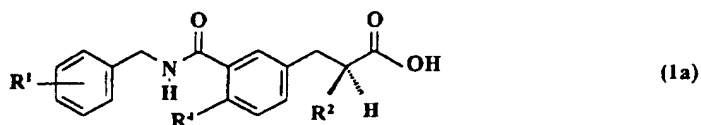
これら本発明の化合物では、ヒト PPAR α に対する作動活性を有することから前述した脂質低下薬、特に肝臓における脂質の低下薬、動脈硬化の進展に対する抑制薬として有効な化合物と言える。

請求の範囲

1. 一般式(1)



[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^3 は R^2 が炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基の場合には水素原子または炭素数1から4の低級アルキル基を表し、 R^2 が炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基の場合には水素原子を表し、 R^2 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で表される置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

2. R^3 が水素原子の場合のプロピオン酸部分の置換基の立体配置が一般式(1a)

[式中、 R^1 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数 1 から 3 の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^4 は炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表す]の通りである請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

3. R^1 がトリフルオロメチル基である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

4. R^1 がベンジルオキシ基である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

5. R^1 がフェノキシ基である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

6. R^2 がエチル基である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

7. R^2 がメトキシ基である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

8. R^2 が n-プロピル基である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

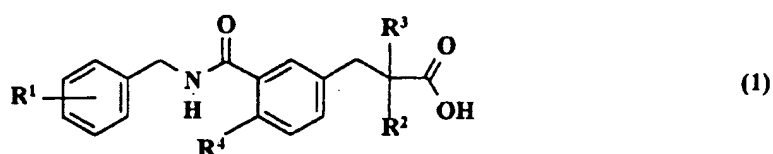
9. 2-メトキシ-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

10. 2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

11. 2-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(フェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

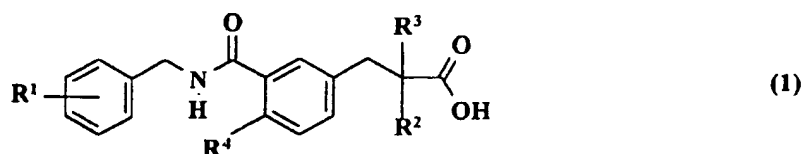
12. (+)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

13. 一般式(1)



[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^3 は R^2 が炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基の場合には水素原子または炭素数1から4の低級アルキル基を表し、 R^2 が炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基の場合には水素原子を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で表される置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする脂質低下薬。

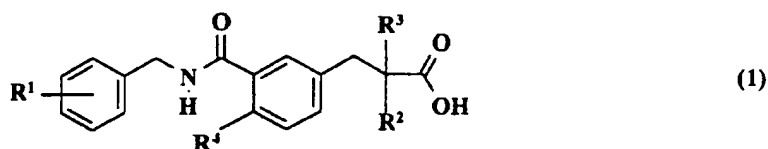
14. 一般式(1)



[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換

または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^3 は R^2 が炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基の場合には水素原子または炭素数1から4の低級アルキル基を表し、 R^2 が炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基の場合には水素原子を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で表される置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とするヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR) α アゴニスト。

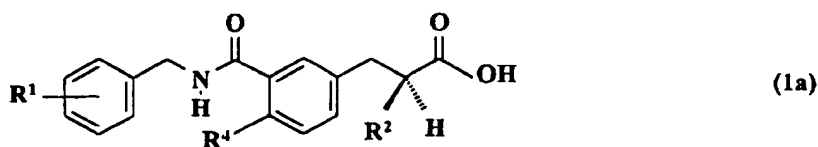
15. 一般式(1)



[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^3 は R^2 が炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基の場合

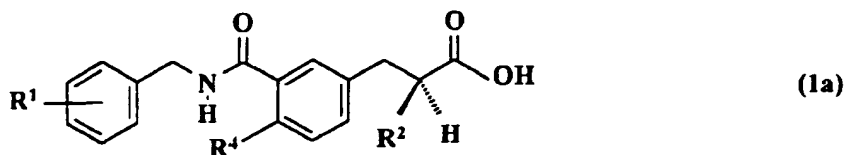
には水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 R^2 が炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数 1 から 3 の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基の場合には水素原子を表し、 R^4 は炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表す]で表される置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする動脈硬化治療薬。

16. R^3 が水素原子の場合のプロピオン酸部分の置換基の立体配置が一般式(1a)



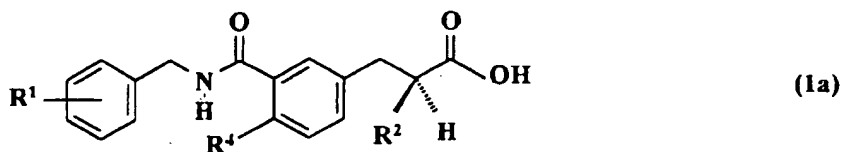
[式中、 R^1 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジロキシ基を表し、 R^2 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数 1 から 3 の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^4 は炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表す]の通りである請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする脂質低下薬。

17. R^3 が水素原子の場合のプロピオン酸部分の置換基の立体配置が一般式(1a)



[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]の通りである請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とするヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR) α アゴニスト。

18. R^3 が水素原子の場合のプロピオン酸部分の置換基の立体配置が一般式(1a)



[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3

の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数 1 から 3 の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^4 は炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表す]の通りである請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする動脈硬化治療薬。

19. R^1 が 3-メトキシフェノキシ基である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

20. R^1 が 4-フルオロフェノキシ基である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

21. R^1 が 2-メトキシフェノキシ基である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

22. 2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(2-メトキシフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

23. 2-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(2-メトキシフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

24. 2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(3-メトキシフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

25. 2-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(3-メトキシフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

26. 2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

27. 2-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

28. (S)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

29. (S)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-フェノキシフェニ

ル)メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

30. (S)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(2-メトキシフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

31. (S)-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

32. (S)-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(フェノキシフェニル)メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

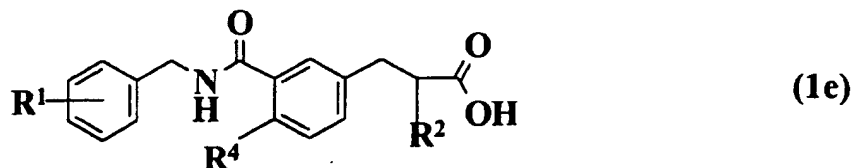
33. (S)-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(2-メトキシフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

34. (S)-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(3-メトキシフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項 1 記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上

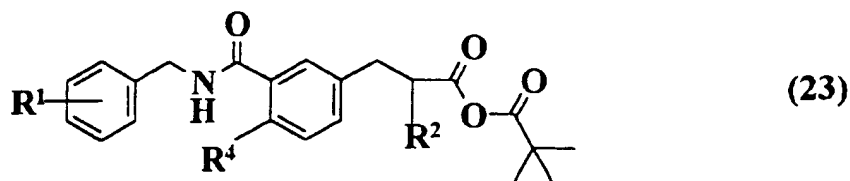
許容される塩並びにその水和物。

35. (S)-2-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-[N-[[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]プロピオン酸である請求項1記載の置換フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

36. 一般式(1e)



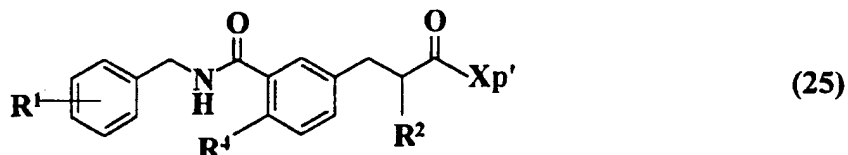
[式中、 R^1 は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から4の低級アルキル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数1から3の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 R^4 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表す]で表される化合物とピバロイルクロライドを反応させ、得られた一般式(23)



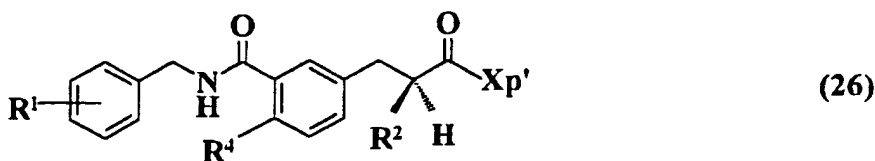
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 は前述の通り]と一般式(24)



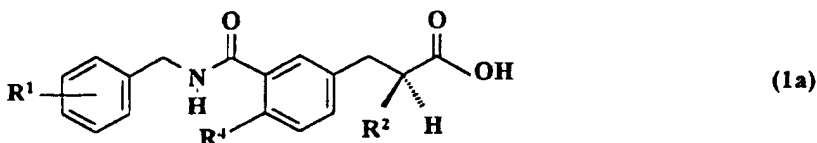
[式中、Xp'は光学活性な 4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、4-フェニル-2-オキサゾリジノン-3-イル基等のキラルオキサゾリジノンやキラルイミダゾリジノン、キラル環状ラクタム、キラルスルタム等を表す]で表される化合物を反応させることにより合成される一般式(25)



[式中、R¹、R²、R⁴及びXp'は前述の通り]で表される化合物の各ジアステレオマーを再結晶またはカラムクロマトグラフィーにより分別し、得られた一般式(26)

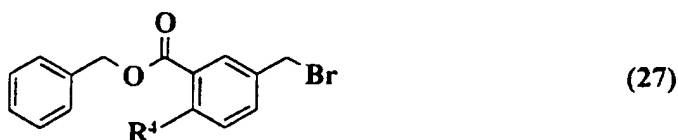


[式中、R¹、R²、R⁴及びXp'は前述の通り]で表される化合物のXp'部を加水分解することを特徴とする一般式(1a)



[式中、R¹、R²及びR⁴は前述の通り]で表される化合物の製造法

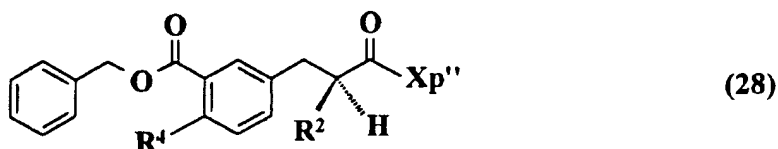
37. 一般式(27)



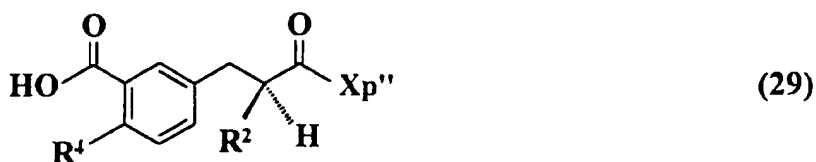
[式中、 R^4 は炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表す] で表される化合物に一般式(30)



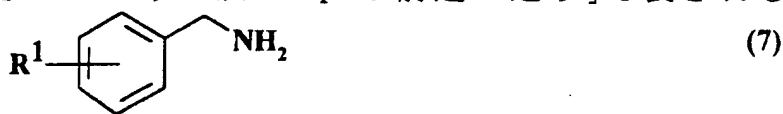
[式中、 R^2 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、フェノキシ基、炭素数 1 から 3 の低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジルチオ基を表し、 Xp'' は (R)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、(R)-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン-3-イル基、(R)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン-3-イル基等の絶対配置が (R) のキラルオキサゾリジノンやキラルイミダゾリジノン、キラル環状ラクタム、キラルスルタム等を表す] で表される化合物を反応させることにより合成される一般式(28)



[式中、 R^2 , R^4 及び Xp'' は前述の通り] で表される化合物を水素化分解することにより得られる一般式(29)

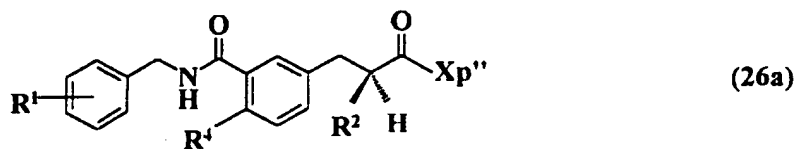


[式中、 R^2 , R^4 及び Xp'' は前述の通り] で表される化合物に一般式(7)

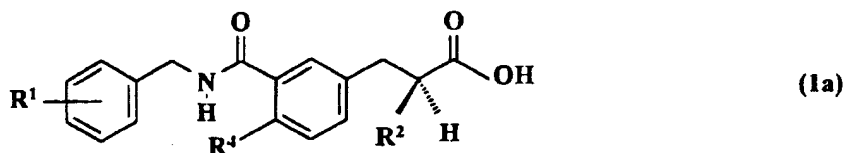


[式中、 R^1 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキ

シ基、無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を反応させ、得られた一般式(26a)



[式中、 R^1, R^2, R^4 及び Xp'' は前述の通り]で表される化合物の Xp'' 部を加水分解することを特徴とする一般式(1a)



[式中、 R^1, R^2 及び R^4 は前述の通り]で表される化合物の製造法

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03707

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07C235/60, 323/60, 323/62, A61K31/195, A61P3/06, 9/10, 43/00 // C07D263/26		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07C235/60, 323/60, 323/62, A61K31/195, A61P3/06, 9/10, 43/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/25042, A1 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.), 17 July, 1997 (17.07.97) & AU, 9714397, A & ZA, 9700171, A & NO, 9803147, A & EP, 879053, A1 & SK, 9800925, A3 & CZ, 9802163, A3 & BR, 9706968, A & HU, 9900560, A2 & CN, 1212622, A & MX, 9805539, A1 & JP, 2000-503643, A	1-37
A	WO, 97/36579, A1 (GLAXO GROUP LIMITED), 09 October, 1997 (09.10.97) & AU, 9725061, A & ZA, 9702685, A & US, 6028109, A	1-37
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 04 July, 2000 (04.07.00)	Date of mailing of the international search report 11 July, 2000 (11.07.00)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl. ' C07C235/60, 323/60, 323/62, A61K31/195, A61P3/06, 9/10, 43/00 // C07D263/26</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl. ' C07C235/60, 323/60, 323/62, A61K31/195, A61P3/06, 9/10, 43/00</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO, 97/25042, A1 (SMITHKLINE BEECHAM P. L. C.) 17. 7月. 1997 (17. 07. 97) &AU, 9714397, A &ZA, 9700171, A &NO, 9803147, A &EP, 879053, A1 &SK, 9800925, A3 &CZ, 9802163, A3 &BR, 9706968, A &HU, 9900560, A2 &CN, 1212622, A &MX, 9805539, A1 &JP, 2000-503643, A</td> <td>1-37</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO, 97/36579, A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 9. 10月. 1997 (09. 10. 97) &AU, 9725061, A &ZA, 9702685, A &US, 6028109, A</td> <td>1-37</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	A	WO, 97/25042, A1 (SMITHKLINE BEECHAM P. L. C.) 17. 7月. 1997 (17. 07. 97) &AU, 9714397, A &ZA, 9700171, A &NO, 9803147, A &EP, 879053, A1 &SK, 9800925, A3 &CZ, 9802163, A3 &BR, 9706968, A &HU, 9900560, A2 &CN, 1212622, A &MX, 9805539, A1 &JP, 2000-503643, A	1-37	A	WO, 97/36579, A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 9. 10月. 1997 (09. 10. 97) &AU, 9725061, A &ZA, 9702685, A &US, 6028109, A	1-37
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
A	WO, 97/25042, A1 (SMITHKLINE BEECHAM P. L. C.) 17. 7月. 1997 (17. 07. 97) &AU, 9714397, A &ZA, 9700171, A &NO, 9803147, A &EP, 879053, A1 &SK, 9800925, A3 &CZ, 9802163, A3 &BR, 9706968, A &HU, 9900560, A2 &CN, 1212622, A &MX, 9805539, A1 &JP, 2000-503643, A	1-37									
A	WO, 97/36579, A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 9. 10月. 1997 (09. 10. 97) &AU, 9725061, A &ZA, 9702685, A &US, 6028109, A	1-37									
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>											
<p>国際調査を完了した日</p> <p>04. 07. 00</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>11.07.00</p>									
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>爾見 武志</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3443</p>									